



# **Bedeutung einer möglichen Korrelation zwischen BDNF und aerobem Training für die physio- therapeutische Behandlung von MS-Betroffenen.**

Neurophysiologische Zusammenhänge verstehen

Büchi Madlaina  
14734966

Muggli Tamina  
17668237

Departement: Gesundheit  
Institut für Physiotherapie

Studienjahr: 2017  
Eingereicht am: 22.04.2020  
Begleitende Lehrperson: Huber Martin

**Bachelorarbeit  
Physiotherapie**

## Inhaltsverzeichnis

Abstract .....	1
1. Einleitung .....	3
1.1 Begründung der Themenwahl .....	3
1.2 Problemstellung und Zielsetzung .....	5
1.3 Fragestellung .....	6
2. Theorie .....	7
2.1 Aerobes Training .....	7
2.1.1 Adenosintriphosphat .....	7
2.1.2 Arten der Energiebereitstellung .....	7
2.1.3 Aerobes Training .....	9
2.2 Multiple Sklerose – eine Definition in Kürze .....	10
2.2.1 Definition und Theorien zur Ätiologie* .....	11
2.2.2 Formen der MS .....	12
2.2.3 Symptome .....	13
2.2.4 Therapie .....	13
2.3 Brain-derived neurotrophic factor - das «Wunderprotein» .....	14
2.3.1 Herkunft und Synthese .....	15
2.3.2 Wirkung .....	15
2.3.3 BDNF und MS .....	16
3. Methodik .....	19
3.1 Literaturrecherche .....	19
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
3.3 Auswahl der Studien .....	20
3.4 Analyseinstrument .....	23
4. Resultate .....	24

4.1 Bansi, Bloch, Gamper und Kesselring (2012): Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial.....	24
4.1.1 Inhaltliche Zusammenfassung .....	24
4.1.2 Kritische Würdigung .....	26
4.2 Briken et al. (2016): Effects of exercise on Irsin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis .....	27
4.2.1 Inhaltliche Zusammenfassung .....	27
4.2.2 Kritische Würdigung .....	29
4.3 Wens et al. (2016): Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training.....	31
4.3.1 Inhaltliche Zusammenfassung .....	31
4.3.2 Kritische Würdigung .....	33
4.4 Ozkul et al. (2018): Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, supressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis .....	34
4.4.1 Inhaltliche Zusammenfassung .....	34
4.4.2 Kritische Würdigung .....	36
4.5 Darstellung der Studieneigenschaften in Anlehnung an PICO .....	38
5. Diskussion.....	39
5.1 Studienvergleich.....	39
5.1.1 Ergebnisse.....	39
5.1.2 Dauer .....	41
5.1.3 Interventionen.....	42
5.2 Beantwortung der Fragestellung .....	43
5.3 Theorie-Praxis Transfer .....	45
5.3.1 Empfehlung für die Therapie .....	45
5.3.2 Empfehlung für die Forschung.....	46

5.4 Limitationen .....	46
6. Schlussfolgerung .....	48
Literaturverzeichnis.....	49
Tabellenverzeichnis .....	54
Abbildungsverzeichnis .....	54
Abkürzungsverzeichnis.....	54
Deklaration der Wortanzahl .....	55
Dank .....	55
Eigenständigkeitserklärung .....	55
Anhang .....	56
Glossar .....	56
PEDro-Skalen.....	57
AICA-Beurteilungsraster .....	60

# Abstract

## *Thema*

Den neurophysiologischen Wirkungsweisen von Training werden in der MS-Forschung vermehrt Beachtung geschenkt. Hierbei spielt der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), dem unter anderem axonprotektive Wirkungsweisen zugesprochen werden, eine immer wichtigere Rolle. Gemäss bestehender Literatur scheinen MS-Betroffene positiv auf das aerobe Training anzusprechen.

## *Ziel*

Ziel dieser Arbeit ist es, zwei Aspekte des Trainings bei MS-Betroffenen zu vereinen: Was nach einer aeroben Trainingseinheit auf neurophysiologischer Ebene geschieht und ob dabei ein Zusammenhang mit dem positiven körperlichen Outcome besteht.

## *Methode*

Die zur Beantwortung der Fragestellung benötigte Literatur wurde mittels vorgängig festgelegten Keywords in den Datenbanken MEDLINE, CINAHL und PubMed gesucht und mittels Ein- und Ausschlusskriterien aussortiert.

## *Ergebnisse*

Alle vier untersuchten Studien zeigten signifikante Ergebnisse bezüglich des steigernden Effekts, welcher aerobes Training auf die BDNF-Blutserumkonzentration hat. Auch hinsichtlich des physischen Outcomes konnten mehrheitlich positive Ergebnisse erzielt werden. Jedoch brachte nur eine Studie BDNF mit dem physischen Outcome in eine direkte Korrelation.

## *Schlussfolgerung*

Körperliches Training besitzt einen BDNF-steigernden Einfluss bei MS-Betroffenen. Diese Wirkung konnte jedoch nicht allein dem aeroben Training zugesprochen werden. Einen allgemeingültigen Zusammenhang zwischen BDNF und physischem Outcome zu erstellen war nicht möglich. Dennoch konnte eine Therapie- und Forschungsempfehlung formuliert werden.

## *Keywords*

Aerobes Training, Multiple Sklerose, Brain-derived neurotrophic factor, Effekt

### *Subject*

In MS-research neurophysiological effects of exercise are gaining recognition. In this context, the role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with its neuroprotective effect is growing importance. Existing literature indicates positive responses of MS-patients to aerobic exercise.

### *Aim*

The aim is to combine two aspects of the training with MS-patients: The neurophysiological effects of an aerobic exercise session and their potential correlation with improved physical outcome.

### *Method*

The required literature to answer the research question was accumulated through a keyword search on the databases: MEDLINE, CINAHL and PubMed. The findings were sorted employing inclusion and exclusion criteria.

### *Results*

All four studies have shown significant results concerning the increasing effects of aerobic training on the BDNF-concentration. Regarding the physical outcomes they were able to report mostly positive results. However, only one managed to show a direct correlation between BDNF and physical outcome.

### *Conclusion*

Physical training increases the BDNF-Level in patients suffering from MS. This effect cannot be solely attributed to aerobic training. It was not possible to find a universally valid positive correlation between BDNF and physical outcome. Nevertheless, the authors were able to formulate a recommendation for therapy and further research.

### *Keywords*

aerobic exercise, multiple sclerosis, brain-derived neurotrophic factor, effect

# 1. Einleitung

## 1.1 Begründung der Themenwahl

Multiple Sklerose (MS) ist ein komplexes Krankheitsbild, bei dessen Behandlung diverse Berufsgruppen beteiligt sind (Schmidt, Hoffmann, Faiss & Köhler, 2015, S. 409). Die Autorinnen dieser Arbeit beabsichtigen, besonders auf die Arbeit von Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten im Umgang mit MS genauer einzugehen. Da eine nichtmedikamentöse Therapie bei MS-Patientinnen und -Patienten einen hohen Stellenwert hat, lohnt es sich, diesem Gebiet gebührend Beachtung zu schenken und sich darin zu vertiefen (Schmidt et al., 2015, S. 219).

In diversen Studien wird nachgewiesen, dass physisches Training einen signifikanten Einfluss auf die Symptomreduktion von MS-Patientinnen und -Patienten hat. So beschreiben beispielsweise Sangelaji et al. (2014), dass eine Kombination von Aerobic, Kraft-, Balance- und Dehnungsübungen einen positiven, messbaren Effekt auf Ausdauer (6-Minuten-Gehtest), Gleichgewicht (Berg-Skala), Fatigue und Quality-of-Life bei MS-Patienten und -Patientinnen hat. Die Studie erzielte mit der Interventionsgruppe, verglichen zu der Kontrollgruppe, signifikante Ergebnisse im 6-Minuten-Gehtest ( $p = 0.001$ ), bei der Berg-Balance-Skala ( $p = 0.03$ ) sowie in Quality-of-Life- ( $p = 0.05$ ) und Fatigue-Fragebögen ( $p = 0.004$ ). Ähnlich signifikante Ergebnisse, ebenfalls bei der Untersuchung von kombinierten Bewegungstherapien an MS-Erkrankten, beschreiben auch Ozkul et al. (2018). Kombinierte Bewegungstherapien scheinen dementsprechend Erfolg zu haben. Da besagte Studien einen besonderen Leistungsanstieg im Ausdauerbereich zu verzeichnen hatten, fokussiert sich diese Arbeit ausschliesslich auf das Ausdauertraining mit MS-Patientinnen- und -Patienten. Weiterführend wird in der Literatur eine symptombezogene Therapie favorisiert (Steinlin Egli & Kappos, 1998, Kapitel 1.2; Lamprecht & Lamprecht, 2018, Kapitel 7.3), wobei ebenfalls das Ausdauertraining einen besonderen Stellenwert zu haben scheint. Unter anderem wird beschrieben, dass sich moderates Ausdauertraining positiv auf MS-Symptome wie Fatigue auswirkt und sich somit auch Aktivitäten des täglichen Lebens einfacher gestalten lassen (Lamprecht & Lamprecht, 2018, S. 79; Schmidt et al., 2015, S. 222). Letzteres

scheint aus Sicht der Autorinnen bei MS-Patientinnen und -Patienten der Antrieb für den konservativen Therapiebeginn und die Therapiekontinuität zu sein.

Wie bereits erwähnt, beabsichtigt diese Arbeit nun, einen etwas anderen Blickwinkel auf das Training mit MS-Patienten zu werfen. Ausdauertraining wirkt sich, wie vorhergehend beschrieben, positiv auf das allgemeine Befinden von MS-Patienten aus. Bei den Autorinnen löste dies weiterführend das Interesse aus, zu recherchieren, ob sich ein aerobes Training ebenso mit einer positiven Auswirkung auf neurophysiologischer Ebene in Verbindung bringen lässt. Eine positive Auswirkung im Sinne einer Veränderung auf neurophysiologischer Ebene, die sich womöglich vorteilhaft auf die Krankheitsentwicklung auswirken könnte. Aus diesem Grund wird intendiert, einen vertieften Blick auf die Pathophysiologie von MS zu werfen und den möglichen Einfluss von aerobem Training auf krankheitsmildernde oder progressionsbremsende Faktoren zu thematisieren.

Da die Ätiopathogenese\* der Entmarkung\*, die bei MS zentral ist, noch immer Fragen aufwirft, dreht sich die aktuelle Forschung um die Pathophysiologie, respektive darum, welche Faktoren eine Remyelinisierung\* begünstigen könnten (Schmidt et al., 2015, Kapitel 4). Als interessant erweist sich in diesem Zusammenhang das Protein Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), dem unter anderem eine axonprotektive Wirkung zugesprochen wird (Lee, 2008). Aus physiotherapeutischer Sicht stellt sich die Frage, ob Training, in dieser Arbeit wird auf das aerobe Training eingegangen, einen positiven Effekt auf die BDNF-Konzentration im zentralen Nervensystem (ZNS) hat. Des Weiteren interessiert die Autorinnen, ob sich eine gesteigerte BDNF-Konzentration nach aerobem Training in einen Zusammenhang mit einer gesteigerten körperlichen Leistungsfähigkeit bringen lässt. Als «körperliche Leistungsfähigkeit» definieren die Autorinnen die Anforderung an die eigene Kraft, Ausdauer und Koordination, auf höchster Belastungsstufe Leistung zu erbringen. Zudem das Zusammenspiel dieser Faktoren zur Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens. Der Zusammenhang vom BDNF-Spiegel im ZNS und aerobem Training ist Untersuchungsgegenstand in älteren sowie auch neueren Studien.

---

\* Siehe Glossar



Beispielsweise wurde in einer Studie der Effekt von Ausdauertraining auf neurophysiologische und immunologische Faktoren, unter anderem auf den BDNF, untersucht (Briken et al., 2016). Eine andere Studie befasste sich hingegen mit dem Effekt von Aerobic Training auf neurophysiologische, endokrine und immunologische Faktoren sowie auch auf die Symptome der MS-Patientinnen und -Patienten (Schulz et al., 2004). Auch wenn dies nur zwei Beispielstudien zum erwähnten Leitgedanken sind, ist doch ersichtlich, dass dies in der Forschung kein unbeachtetes Thema ist.

## 1.2 Problemstellung und Zielsetzung

Wie vorhergehend bereits erwähnt, scheint Symptombekämpfung in der Physiotherapie bei MS-Patientinnen und -Patienten einen hohen Stellenwert zu haben, da sie, nach Wissenstand der Autorinnen, häufig erfolgreich ist. Dies wird mittels 6-Minuten-Gehtests, Berg-Balance-Skala, Fragebögen etcetera, objektiv gemessen. Dabei rückt das Geschehen auf pathophysiologischer Ebene in den Hintergrund und es wird nicht hinterfragt, ob eine Intervention doch mehr als «nur» Symptombekämpfung sein könnte. Die Autorinnen mussten dies im Berufsalltag, in Bezug auf andere Krankheitsbilder, selbst erfahren und konnten es bei Berufskolleginnen und -kollegen beobachten. Diese Arbeit versucht daher, dieses Problem mit einem aktuellen Thema aus der MS- Forschung zu verbinden.

Genaueres Ziel dieser Arbeit ist es, zwei Aspekte im Hinblick auf das Training mit MS-Patientinnen und -Patienten zu vereinen: Was nach einer aeroben Trainingseinheit auf physiologischer Ebene im ZNS geschieht und ob sich dies in einen Zusammenhang mit dem körperlichen Outcome bringen lässt. Des Weiteren wird angestrebt, Leserinnen und Leser, insbesondere Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten, zu sensibilisieren, sich genauer mit der Pathophysiologie einer Krankheit auseinanderzusetzen und zu hinterfragen, was ihr Training auf neurophysiologischer Ebene in dem Körper bewirkt. Um das grosse Thema etwas kleiner zu gestalten, wird in dieser Arbeit das aerobe Training fokussiert und Bezug auf das Protein BDNF genommen.

### 1.3 Fragestellung

Anhand beschriebener Problematik und Zielsetzungen der Autorinnen lässt sich folgende Fragestellung ableiten:

Kann aerobem Training bei MS-Patientinnen und Patienten eine BDNF-steigernde Wirkung zugesprochen werden und besteht darin ein Zusammenhang mit der körperlichen Leistungsfähigkeit?

Die Fragestellung soll im Rahmen eines literarischen Reviews beantwortet werden.

## 2. Theorie

Der Theorieteil der Arbeit beschäftigt sich mit den drei Begriffen der Fragestellung, welche noch genauerer Erläuterung bedürfen, um im Folgenden die Studienanalyse nachvollziehen zu können.

Begonnen wird mit einer Erläuterung zur Energiebereitstellung und zum aeroben Training. Im Kapitel über Multiple Sklerose werden Verlauf der Krankheit, Theorien zur Entstehung und Therapieformen genauer dargestellt. Das letzte Unterkapitel, rund um den Brain-derived neurotrophic factor, erklärt, worum es sich bei dem Protein handelt und nimmt Bezug auf die Verbindung zur MS.

### 2.1 Aerobes Training

Um zu verstehen was aerobes Training beinhaltet, müssen zuerst weitere Begrifflichkeiten erläutert werden, da diese ausschlaggebend für ein umfassendes Verständnis dessen sind.

#### 2.1.1 Adenosintriphosphat

Adenosintriphosphat (ATP) stellt die universelle Energiewährung der menschlichen Zelle dar, unabhängig der Art des Energiebedarfs (Gosselink, Haas & Reybrouck, 2005, S. 12). Dies weil der Skelettmuskel ATP als Substrat, also als treibende Kraft, braucht (Gekle, Wischmeyer, Gründer, Petersen & Schwab, 2015, S. 570).

Erschöpfende Muskelaktivität reduziert die intrazelluläre ATP-Konzentration (Gekle et al., 2015, S. 144) durch Spaltung von ATP in Adenosindiphosphat und ein anorganisches Phosphat (Horn, 2018, S. 681). Der ATP-Vorrat der Muskelzelle ist jedoch sehr begrenzt und würde lediglich für zwei bis drei Sekunden körperlicher Belastung reichen. Deshalb wird es nach Verbrauch durch Kohlenhydrate, Kreatinphosphat (KP) oder Fette resynthetisiert (Gosselink et al., 2005, S. 549).

#### 2.1.2 Arten der Energiebereitstellung

Es gibt drei Arten der Energiebereitstellung: die anaerobe alaktatide, die anaerob laktatide und die aerobe Energiebereitstellung (Gosselink et al., 2005, S. 549). Wie in der nachfolgenden Abbildung ersichtlich ist, sind die Systeme nicht nacheinander geschaltet, sondern erlangen lediglich zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihre Hauptwirksamkeit.

<http://wiki.ifs-tud.de/biomechanik/dynamik/dyn08>

### *Anaerob alaktazide Energiebereitstellung – Kreatinphosphatzzyklus*

Die gespeicherte Energiemenge im Kreatinphosphat ist drei- bis viermal so gross wie der ATP-Speicher. Durch Spaltung des Kreatinphosphats mittels dem Enzym Kreatinphosphokinase entsteht Kreatin und eine Phosphatgruppe. Diese Phosphatgruppe wird auf das energiearme Adenosindiphosphat (ADP) übertragen, welches dadurch wieder zu ATP wird. Diese Form der Resynthese startet beinahe zeitgleich mit dem Verbrauch des ATPs. Somit wird das ATP-Level für einen Zeitraum von mehreren Sekunden aufrechterhalten, während das KP-Level absinkt. Falls die Belastung über diesen Zeitraum hinaus fortgeführt wird, wird auf die anaerob laktazide und aerobe Energiebereitstellung zurückgegriffen (Gosselink et al., 2005, S. 550).

### *Anaerob laktazide Energiebereitstellung – anaerobe Glykolyse*

Wenn beim Start einer Leistung typischerweise noch nicht genügend oxidative Energie bereitgestellt wird, kommt die anaerobe Glykolyse ins Spiel. Anaerob bedeutet nicht, dass kein Sauerstoff verfügbar ist, sondern dass der Energiebedarf momentan nicht ausreichend durch die aerobe Energiebereitstellung gedeckt werden kann (Gekle et al., 2015, S. 570).

Über die Zwischenschritte Glukose-6-Phosphat und Pyruvat, wird das im Muskel hinterlegte Glykogen zu Milchsäure abgebaut (Gosselink et al., 2005). Während diesem Abbau entsteht ATP. Die Ausbeute dieser Energieherstellung ist mit zwei ATP pro Mol Glukose sehr gering (Gekle et al., 2015, S. 570). Nach 30-40 Sekunden erreicht diese Form der Energiegewinnung ihr Maximum. Bei geringer körperlicher Leistung wird sie typischerweise nach 60 Sekunden von der aeroben Glykolyse abgelöst (Gosselink et al., 2005, S. 550).

### *Aerobe Energiebereitstellung – Oxidative Phosphorylierung*

Bereits nach circa einer Minute Belastungszeit übernimmt die oxidative Energiegewinnung die dominierende Rolle (Horn, 2018, S. 683). Die aerobe Energiebereitstellung verläuft mittels Zitronensäurezyklus (Citratzyklus) und Atmungskette (Gekle et al., 2015, S. 570) in den Mitochondrien und deren

Doppelmembran (Pape, Kurtz & Silbernagl, 2014, S. 43). Aufgrund dessen ist sie von der Mitochondriendichte in den Muskelfasern abhängig, welche sich bei regelmässiger Belastung adaptieren kann. (Gekle et al., 2015, S. 570). Diese Form der Energiebereitstellung wird bei leichter körperlichen Belastung sowie bei Ausdauerleistung verwendet (Gosselink et al., 2005, S. 554). Bei einer Belastungsdauer über 20 Minuten kann die Energie nur noch aerob geliefert werden (Gekle et al., 2015, S. 570). Wie es der Name bereits besagt, braucht es Sauerstoff, welcher durch das Herz-Kreislaufsystem zur Arbeitsmuskulatur gebracht wird. Dieser Prozess unterliegt einer gewissen Trägheit. Erst nach den ersten Minuten ist das Herz-Kreislaufsystem auf Arbeit umgestellt und kann genügend Sauerstoff für die oxidative Phosphorylierung liefern (Gosselink et al., 2005, S. 554).

Bei der aeroben Energiebereitstellung unterscheidet man nochmals zwischen der Oxidation von Kohlenhydraten (Glykogen und Glukose) und der Oxidation von Fettsäuren (Gekle et al., 2015, S. 570). In beiden Fällen werden die Stoffe zu  $H_2O$  und  $CO_2$  abgebaut, dieser Prozess der Elektronentransportkette (Atmungskette) liefert die nötige Energie um aus Adenosindiphosphat + Phosphat wieder Adenosintriphosphat zu synthetisieren (Gosselink et al., 2005, S. 554).

$VO_{2max}$ , in der Abbildung 1 als prozentuale Energiebereitstellung vermerkt, bezeichnet die maximale Sauerstoffaufnahme und beschreibt die Intensität einer körperlichen Aktivität. Ist die Intensität zwischen 50-80%, ist der Hauptenergielieferant das Glykogen (Gosselink et al., 2005, S. 554). Mit gegebener Intensität reichen die Glykogenspeicher in Muskel und Leber für rund 60-90 Minuten (Gekle et al., 2015, S. 571). Bei einer länger anhaltenden Belastungsdauer nimmt die Lipolyse (Verbrennung von Fettsäuren) überhand (Gekle et al., 2015, S. 571). Die Belastungsintensität beträgt dann typischerweise 50%  $VO_{2max}$ . Mit dieser Belastungsintensität reicht die gespeicherte Energie für eine Belastungsdauer von mehreren Stunden (Gosselink et al., 2005, S. 554–555).

### 2.1.3 Aerobes Training

Sind die Hintergründe zur Energiebereitstellung bekannt, ist es einfacher, die Wirkungsweisen des aeroben Trainings nachvollziehen zu können und zu verstehen inwiefern der Energiehaushalt des Körpers beeinflusst wird. Da sich die aerobe Energiebereitstellung, wie erwähnt, auf länger andauernde körperliche Aktivitäten

bezieht, dient oft der Begriff «Ausdauertraining» als Synonym. Unter Ausdauer versteht man die Widerstandsfähigkeit gegenüber Ermüdung (Hüter-Becker et al., 2004, S. 258). Hüter-Becker et al. (2004) nennen als Grundlagen des Ausdauertrainings folgende Kriterien: «ökonomische Bewegungskoordination, angepasste Rekrutierung der motorischen Einheiten der spezifisch beteiligten Muskulatur, adäquate Ventilation, sowie Ver- und Entsorgungsleistung durch das Herz-Kreislauf-System, bedarfsgerechte Thermoregulation zur Wärmeabgabe, aerober Energiestoffwechsel mit ausgeglichener Bilanz zwischen Laktatproduktion und Laktatelimination» (S. 258). Erfüllt eine Sportart diese Kriterien kann von aerobem Training gesprochen werden. Dafür nennen Hüter-Becker et al. (2004) unterschiedlichste Sportarten, die bekanntesten Beispiele sind Laufen, Radfahren und Schwimmen (S. 308). Laut der oben erwähnten Definition der aeroben Energiebereitstellung gilt jegliche Belastungsform, welche länger als 20 Minuten kontinuierlich ausgeübt wird, als aerobes Training (Gekle et al., 2015, S. 570).

Ausdauertraining ist in der Therapie von neurologischen Erkrankungen, wie Parkinson oder eben auch MS, besonders populär, da es objektiv messbare Parameter wie die maximal erreichbare Gehstrecke oder die Bewegungskontrolle deutlich verbessert. Hinzu kommt die Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness, nachvollziehbar durch eine VO<sub>2</sub>-Messung (Mackay, Kuys & Brauer, 2017). Verbessern sich diese Aspekte der körperlichen Leistungsfähigkeit, ist die Annahme naheliegend, dass sich dies auch positiv auf die Lebensqualität (QoL) von MS-Erkrankten auswirkt. Zudem ist eine genügende kardiopulmonale und muskuläre Ausdauer eine der wesentlichen Voraussetzungen für weitere Therapien (Hüter-Becker & Dölken, 2010, S. 194).

## 2.2 Multiple Sklerose – eine Definition in Kürze

In der Schweiz leben schätzungsweise 15'000 Personen mit MS (Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, o.D.). Die Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft geht von 350 bis 400 Neuerkrankungen pro Jahr aus. Es muss dabei mit einer grossen Dunkelziffer gerechnet werden, da es, anders als bei Krebs- und Infektionserkrankungen, zwar ein MS-Register gibt, dieses jedoch noch auf Freiwilligkeit beruht (Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, o.D.). Die

Erkrankung betrifft meist eher jüngere Personen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Zudem sind Frauen häufiger betroffen als Männer (Jesel, 2015, S. 336).

### 2.2.1 Definition und Theorien zur Ätiologie\*

MS wird, kombiniert aus unterschiedlichen Quellen, folgendermassen definiert: «Multiple Sklerose ist eine entzündliche, meist chronisch verlaufende Erkrankung des ZNS, die durch Entmarkung, axonale Schädigung und reaktive Gliose\* gekennzeichnet ist» (Jesel, 2015, S. 336; Lamprecht & Lamprecht, 2018, S. 78; Schmidt et al., 2015, S. 31). Die genaue Ursache für diese Prozesse ist noch nicht bekannt (Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, o.D.). Zur Ätiologie gibt es unterschiedliche Theorien. Drei davon gelten in der Literatur als besonders angesehen. Wobei diese Theorien deckungsgleich ansehen, dass Immunzellen die Blut-Hirn-Schranke passieren und eine Rolle bei der für MS charakteristischen Demyelinisierung\* spielen. Worin sich die Theorien unterscheiden, ist die Beantwortung der Frage, wieso sich die Immunzellen gegen die Myelinscheiden der Axone richten.

Zum einen spricht man von der infektiösen Theorie, mit dem Verweis darauf, dass MS eine Infektionserkrankung ist. Dies aufgrund erhöhter Antikörpertiter von beispielsweise Masern oder dem Epstein-Barr-Virus, die bei MS-Erkrankten immer wieder gefunden werden. Dem Epstein-Barr-Virus wird seit kurzem besondere Bedeutung zugesprochen, da nachgewiesen wurde, dass der Antikörpertiter vor Ausbruch der MS signifikant höher ist, verglichen mit den Kontrollen (Schmidt et al., 2015, S. 5; Weihe, 2018, S. 122). Eine weitere Theorie ist die Autoimmuntheorie, wobei sensibilisierte, aggressive Lymphozyten als Ursache der Demyelinisierung gelten. Sie sollen das Markscheidengewebe und die Oligodendrogliazellen\* zerstören. An dieser Theorie wird in der Fachwelt zunehmend gezweifelt, was als revolutionär gilt, da dieser Theorie jahrelang am meisten Beachtung geschenkt wurde (Schmidt et al., 2015, S. 6; Weihe, 2018, S. 132). Die letzte Theorie, die in diesem Kapitel erwähnt wird, ist die neurodegenerative Theorie. Hierbei sollen durch eine Stimulation des Immunsystems Leukozyten das ZNS infiltrieren und darin Zytokine\* freisetzen, welche eine Neurodegeneration bewirken. Eine akute

---

\* Siehe Glossar

Neurodegeneration führt wiederum zu einer chronischen Entzündungsreaktion mit weiterer Infiltration von Leukozyten. Somit ist der Teufelskreis komplett. (Schmidt et al., 2015, S. 6).

Dem aktuellen Wissenstand der Autorinnen zufolge, wurde bis jetzt keine dieser Theorien eindeutig bewiesen, dies sind lediglich Annahmen und Vermutungen, die im Rahmen der Forschung rund um die Pathophysiologie von MS gemacht wurden. Neue Anstösse zu den Theorien entstehen laufend.

### 2.2.2 Formen der MS

MS verläuft in unterschiedlichen Formen, die im Folgenden dargestellt werden. Die schubförmig remittierende Multiple Sklerose betrifft häufig jüngere Frauen. Sie setzt akut mit einem Schub ein, der mehrere Stunden oder Tage andauert. Die Symptome, die durch die Schübe bewirkt werden, bilden sich vollständig oder unvollständig zurück. Neue Schübe können mit unterschiedlicher Symptomatik jederzeit auftreten. Remissionsphasen\* können dabei Monate oder Jahre andauern (Jesel, 2015, S. 336). In 30-40% der Fälle geht die schubförmig remittierende MS in eine sekundär progrediente MS über. Dies geschieht aufgrund zunehmender axonaler Schädigungen, welche nach fünf bis zehn Jahren eine neurologische Verschlechterung hervorrufen können. (Jesel, 2015, S. 336; Schmidt et al., 2015, S. 65). Nach 20 Jahren beträgt die Häufigkeit der sekundär progredienten MS sogar bis zu 90% (Schmidt et al., 2015, S. 65).

Die primär progrediente Form der Multiplen Sklerose ist mit einer Häufigkeit von 10-15% seltener als die schubförmig remittierende MS-Form. Häufiger betroffen sind Männer und eher ältere Personen. Die neurologischen Ausfälle haben keine Rückbildungstendenz und eine Verschlechterung kommt innert 6-12 Monaten. Jedoch können auch hier Schübe auftreten (Jesel, 2015). Gelegentliche Plateaus, also keine Veränderungen und geringfügige Verbesserungen sind durchaus möglich (Schmidt et al., 2015, S. 65).

---

\* Siehe Glossar



### 2.2.3 Symptome

Abhängig von der Lokalisation der Demyelinisierungsherde sind unterschiedliche Symptome die Folge (Pschyrembel Redaktion, 2016). Betroffene können unter Seh-, Sprech-, Schluck-, Blasen- oder Magendarmstörungen, sowie auch an motorischen und sensiblen Ausfällen, zerebellären Symptomen (z.B. Schwindel) oder kognitiven Symptomen leiden (Steinlin Egli & Kappos, 1998, Kapitel 1.1). In welcher Kombination diese auftreten ist von Person zu Person unterschiedlich (Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, o.D.). Diese Vielfältigkeit ist mitunter der Grund, weshalb MS im Volksmund als “die Krankheit mit den tausend Gesichtern” bezeichnet wird.

### 2.2.4 Therapie

Aus dem vorhergehenden letzten Satz kann zunächst gefolgert werden, dass kein allgemein geltendes Therapieschema für MS existiert. Auch wenn heutzutage Schübe hinausgezögert und Symptome gelindert werden können, als heilungsfähig gilt MS, nach Wissenstand der Autorinnen, noch nicht.

#### *Medikamentöse Therapie*

Wie bei anderen chronischen, nicht-heilbaren Krankheiten wird auch bei MS laufend nach neuen Medikamenten gesucht. Diese Suche ist eng verbunden mit der Forschung nach der Ätiologie von MS. Analog zu den neuen Entdeckungen zur Pathophysiologie von MS, werden auch neue Medikamente auf den Markt gebracht. Aktuell häufig, obwohl umstritten, angewendet im Kampf gegen MS werden Cortison und Beta-Interferone, eine Untergruppe der Zytokine. Dies obwohl gerade Cortison längst nicht mehr als «Heilmittel», sondern ausschliesslich als Symptombekämpfung gilt. Beta-Interferone sind ein Bestandteil der aktuellen immunmodulatorischen Stufentherapie, deren Schema sich an der bekannten MS-Klassifikation orientiert. Grundsätzlich entscheiden die behandelnden Neurologinnen und Neurologen, mit welchen Medikamenten bei einem MS-Befund begonnen werden kann, also wie die Basistherapie aussieht. Wer sich durch eine Basistherapie behandeln lassen und woraus diese bestehen sollte, ist umstritten. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass, wenn die jährliche Herdproduktionsrate fünf oder mehr Neuherde beträgt, zusätzlich Schübe ohne besonderen Anlass und mit neuen Symptomen auftreten, eine Basistherapie dringlich in Betracht zu ziehen ist. Mit erheblichen

Nebenwirkungen sollte dabei immer gerechnet werden (Weihe, 2018, S. 160-181). Da MS-Patientinnen und -Patienten häufig enttäuscht sind von der Schulmedizin, wenden sich nicht wenige der Alternativmedizin zu. Man geht davon aus, dass zwei Drittel der MS-Patientinnen und -Patienten homöopathische Mittel in Anspruch nehmen (Weihe, 2018, S. 221).

### *MS in der Physiotherapie*

Neben der medikamentösen Therapie ist Physiotherapie eine weitere grosse Säule in der MS-Therapie. Hierbei wird in der Literatur nicht «die» physiotherapeutische Intervention gegen MS genannt, sondern besonders Bezug auf einzelne wirksame Therapieformen gegen Symptome der MS genommen (Steinlin Egli & Kappos, 1998, Kapitel 1.2; Lamprecht & Lamprecht, 2018, Kapitel 7.3).

So können für die physiotherapeutische Behandlung laut Hüter-Becker & Dölken (2005) folgende Ziele definiert werden: «Behandeln und/oder vermeiden von Sekundärschäden, erhalten/verbessern motorisch-funktioneller Fähigkeiten, verbessern der kardiorespiratorischen Leistung, erhalten/ verbessern der individuellen Lebensqualität, einhergehend mit dem Fatigue-Management, Anleitung zur Selbständigkeit und Hilfsmittelversorgung» (S.259).

Bei der Definition der individuellen Ziele, ist die Kommunikation mit der Patientin oder dem Patienten entscheidend. Zur Erreichung dieser Ziele können dann unterschiedliche Therapiemethoden angewendet werden. Wassertherapie gilt beispielsweise als sehr beliebt bei MS-Erkrankten. In keinem Fall sollte jedoch bis zur Erschöpfung trainiert oder falsche Hoffnungen geschürt werden (Hüter-Becker & Dölken, 2010, S. 259).

### **2.3 Brain-derived neurotrophic factor - das «Wunderprotein»**

Der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ist ein Protein, welches wie der Nervenwachstumsfaktor (NGF), zur Gruppe der Neurotrophine gehört. BDNF teilt circa 50% Aminosäuren-Identität mit dem NGF (Bathina & Das, 2015). Der BDNF kommt nicht ausschliesslich im zentralen Nervensystem vor, sondern findet sich auch in zahlreichen anderen Geweben, wie der Netzhaut oder der Prostata (Römer & Offe, 2012).

### 2.3.1 Herkunft und Synthese

BDNF wurde bereits in den 50er Jahren entdeckt, in reiner Form kloniert wurde er jedoch erst 1989. Das besagte Protein kommt bei allen Wirbeltieren vor.

Überwiegend wird BDNF im Gehirn von Neuronen, teilweise aber auch von aktivierten Astrozyten, Mikroglia und Oligodendrozyten exprimiert (Lee, 2008). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die BDNF-Ausschüttung stark mit der neuronalen Aktivität korreliert. Sprich eine vermehrte neuronale Aktivität führt zu vermehrter BDNF-Ausschüttung. Um diese Erkenntnis weiter zu führen, kann die Aussage gemacht werden, dass BDNF besonders in den Regionen des Gehirns synthetisiert wird, die aktiv sind. Beispielsweise wird durch eine Licht-induzierte Aktivität im visuellen Kortex oder im somatosensorischen Kortex durch Rückmeldung der Haarfollikel in diesem Areal eine erhöhte BDNF- mRNA-, die Information zur Synthese des Proteins, Expression gemessen (Bathina & Das, 2015; Binder & Scharfman, 2008). Synthetisiert wird BDNF als Rohform im endoplasmatischen Retikulum einer Nervenzelle. Diese Rohform durchläuft anschliessend den Golgi-Apparat und das trans-Golgi Netzwerk (TGN). Durch die Präsenz eines Rezeptors (CPE), der verbunden ist mit der Lipid Raft\*, einem Teil der Zellmembran, wird die Rohform des BDNF in Vesikel sortiert. Durch diese Vesikel wird pro-BDNF zur Zellmembran gebracht und mittels eines Enzyms zum ausgereiften BDNF geformt. Dieses wird dann schlussendlich durch die Plasmamembran in die äussere Umgebung der Zelle entlassen (Bathina & Das, 2015). Die Erklärung der Synthese wurde im Rahmen der Arbeit vereinfacht.

### 2.3.2 Wirkung

Dem BDNF werden unterschiedliche Wirkungsweisen auf das Nervensystem zugesprochen. In diesem Unterkapitel wird lediglich Bezug auf die Wirkung im ZNS genommen. Der Rezeptor für BDNF ist der Tropomyosin Rezeptor Kinase B (TrkB). BDNF bindet an der Nervenzelle an den TrkB, wodurch innerhalb der Zelle drei verschiedene Signal- Transduktionskaskaden\* aktiviert werden. Diese wiederum regulieren die Expression weiterer Proteine, die in den nachfolgenden Wirkungsweisen von BDNF eine Rolle spielen (Bathina & Das, 2015).

\* Siehe Glossar

BDNF hat zusammen mit weiteren Neurotrophinen eine exzitatorische Wirkung auf die Neurogenese und die Differenzierung von Nervenzellen im ZNS. Dies wurde anhand einer intraventrikulär verabreichten Infusion von BDNF nachgewiesen. Eine vermehrte Anzahl Neuronen konnte im olfaktorischen Bulbus, Striatum, Septum, Thalamus und Hypothalamus dokumentiert werden (Binder & Scharfman, 2008). Der Einfluss von BDNF begrenzt sich scheinbar nicht nur auf den Nervenzellkörper, ihm wird zusätzlich auch eine axonprotektive (Stadelmann et al., 2002) und eine axonwachstumsfördernde Wirkung zugesprochen (Lee, 2008). Durch prä- und postsynaptische Mechanismen ist der BDNF zudem an der Steigerung der synaptischen Plastizität im ZNS beteiligt (Bathina & Das, 2015). Auf der Beteiligung der synaptischen Plastizität basiert auch die Annahme, dass BDNF eine Rolle beim Lernen und der Gedächtnisbildung spielen muss (Lee, 2008). Im Hippocampus, der für die Bildung des Langzeitgedächtnisses erforderlich ist, konnte während kontextuellem Lernen schnelle Expressionen von BDNF nachgewiesen werden (Binder & Scharfman, 2008).

Diese Erkenntnis könnte besonders bedeutend für neurologische Erkrankungen sein, bei denen neuronaler Verlust eine Rolle spielt. So wurde beispielsweise bei Betroffenen mit Chorea Huntington (Huntington-Krankheit), Parkinson oder auch Alzheimer ein auffällig tiefes BDNF-Vorkommen registriert (Bathina & Das, 2015). Auch bei psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie oder Depressionen wird eine niedrige BDNF-Konzentration nachgewiesen (Bathina & Das, 2015). Daher erhält der BDNF zunehmende Aufmerksamkeit, da er als mögliches therapeutisches Mittel gegen ebendiese neurodegenerativen Krankheiten in Betracht gezogen wird.

### 2.3.3 BDNF und MS

Multiple Sklerose wurde bei den Krankheiten, die im obigen Teil aufgezählt wurden, nicht genannt. Trotzdem erschienen verschiedene Studien und Arbeiten zur Wirkung von BDNF auf die Folgen von MS. Die Theorien zur Ätiologie blieben dabei weitgehend im Hintergrund. Grund für die Überlegung, dass BDNF einen positiven Effekt auf MS haben könnte, ist die axonale Schädigung durch Demyelinisierung, welche krankheitsbedingt im ZNS auftritt. Da dem BDNF, wie oben erklärt, eine Neurogenese und synaptische Plastizität erhöhende sowie auch eine axonprotektive

Wirkung zugesprochen wird, erscheint es naheliegend, dies auf MS übertragen zu wollen.

Bei MS handelt es sich um eine Neurodegeneration aufgrund von chronisch-entzündlichen Prozessen mit der Beteiligung von Immunzellen. Diesbezüglich wurden noch einige andere Aspekte von BDNF nachgewiesen, die bisher noch nicht besprochen wurden, jedoch äusserst interessant für die Therapie von MS sein könnten. In Tiermodellen, meist mit Mäusen oder Ratten, wurde entdeckt, dass es in entzündlich-entmarkenden Läsionen Zeichen einer Neubildung von synaptischen Verschaltungen gibt (Schmidt et al., 2015, S. 34). Des Weiteren wurde in diesem Zusammenhang die Annahme gemacht, dass sowohl Mediatoren des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems einen positiven Einfluss auf eine Remyelinisierung haben können. Speziell ist diese Annahme insofern, da bisher unter anderem Zellen des Immunsystems und deren Mediatoren für die Demyelinisierung der Axone verantwortlich gemacht wurden (Schmidt et al., 2015). Die Forschung zu BDNF bei MS-Patienten und -Patientinnen entwickelte sich in die gleiche Richtung. So konnte in einigen Studien und Arbeiten nachgewiesen werden, dass Immunzellen, die in entzündlichen MS-Läsionen, also demyelinisierten Gebieten vorkommen, beispielsweise T-Zellen oder B-Zellen, ebenfalls in der Lage sind, BDNF zu produzieren (Hohlfeld, Kerschensteiner, Stadelmann, Lassmann & Wekerle, 2000; Lee, 2008; Sarchielli, Greco, Stipa, Floridi & Gallai, 2002; Stadelmann et al., 2002). Dieser Befund wird durch die Bestätigung gestützt, dass das BDNF-Level während eines Schubes ansteigt und während der Erholungsphase auf gleicher Höhe bleibt (Sarchielli et al., 2002). Das würde nun bedeuten, dass den Immunzellen in den MS-Läsionen nicht nur eine destruktive, sondern auch eine protektive Funktion zukommen könnte (Hohlfeld et al., 2000; Lee, 2008; Stadelmann et al., 2002). Die im vorangehenden Kapitel besprochenen Wirkungsweisen von MS auf Nervenzelle und Axon bestätigen eine solche Annahme. In Folge dieser Erkenntnisse wurden auch Überlegungen zum Thema immunsuppressive Therapie gemacht. Da wie es scheint Entzündungsmediatoren und Immunzellen durchaus eine neuroprotektive Wirkung zugesprochen werden kann, müssten Überlegungen dazu gemacht werden, ob die immunsuppressive Therapie besser auf Patientinnen

und Patienten zugeschnitten werden sollte (Hohlfeld et al., 2000; Stadelmann et al., 2002).

Kritisch betrachten sollte man den Aspekt, dass in dieser Arbeit verwendete Studien zu BDNF und MS «nur» auf den erfolgreichen Ergebnissen aus Experimenten mit Tiermodellen beruhen. Exogene Verabreichung von BDNF oder BDNF-stimulierenden Substanzen an MS-Patienten und -Patientinnen wurde schon versucht, jedoch ohne bisher nachweisbaren Erfolg (Lee, 2008). Die Forschung ist aktuell noch nicht so weit, dass sich die positiven Ergebnisse aus den Tiermodellen als Therapieansatz für MS-Patienten und -Patientinnen eignen. Sie sind aber durchaus ein interessanter Ansatz und es bedarf gewiss noch mehr Forschung in diese Richtung.

### 3. Methodik

Um dieses Thema aus einem möglichst aktuellen Blickwinkel zu betrachten, wurde viel Wert auf zeitgemässe Literatur gelegt. Im folgenden Kapitel werden die unterschiedlichen Schritte des methodischen Vorgehens der Autorinnen von der Idee bis zum Endprodukt beschrieben.

#### 3.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde laufend über den Zeitraum von anfangs August bis anfangs November 2019 betrieben. Die Suche bezog sich auf analoge Fachliteratur, aus der Hochschulbibliothek der ZHAW in Winterthur, und digitale Medien, welche über die online Datenbanken MEDLINE, PubMed und CINAHL gesucht wurden. Ebenfalls miteinbezogen wurde die Plattform Google Scholar und themenspezifische Webseiten zur Beschaffung zusätzlicher Literatur für den theoretischen Hintergrund. Damit die Fragestellung: «Kann aerobem Training bei MS-Patientinnen und -Patienten eine BDNF-steigernde Wirkung zugesprochen werden und besteht darin ein Zusammenhang mit der körperlichen Leistungsfähigkeit?» ausführlich beantwortet werden kann, musste sie zuerst in die unterschiedlichen, charakteristischen Elemente zerlegt werden. Anhand dieser wurden entsprechende deutsche Suchbegriffe zusammengetragen, welche ins Englische übersetzt wurden, ersichtlich in Tabelle 1. Mit den englischen Keywords wurde die Literaturrecherche in den Datenbanken CINAHL, MEDLINE und PubMed gestartet. Die Keywords wurden mit den Bool'schen Operatoren «AND» und «OR» verbunden und mit datenbankspezifischen Trunkierungen wie beispielsweise «\*» ergänzt. Die Suche sowie die Ergebnisse wurden in einer Suchmatrix dokumentiert.

Tabelle 1: Keywords

Element der Fragestellung	Suchbegriffe (Deutsch)	Keywords (Englisch)	Schlagwörter (MeSH Term)
Aerobes Training	Ausdauertraining	aerobic exercise, aerobic training endurance training, endurance exercise, Exercise training, training, exercise, physical activity	„Exercise“
MS	Multiple Sklerose	MS, multiple sclerosis, autoimmune encephalomyelitis	“Multiple Sclerosis”
BDNF	BDNF	BDNF, brain-derived neurotrophic factor	“Brain-Derived Neurotrophic factor”
Wirkung	Effekt	effect, effect*	

### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach der Suche in den obengenannten Datenbanken, ergab sich ein Total von 138 Treffern. Abzüglich der mehrfach erwähnten Ergebnisse blieben 113 individuelle Treffer übrig. Um aus diesen Treffern die für diese Arbeit relevanten Studien zu evaluieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert und verwendet.

Ausgeschlossen wurden jene Studien, die nicht in Deutsch oder Englisch verfasst wurden oder älter als zehn Jahre sind. Ebenfalls eliminiert wurden Studien, die sich nicht mit dem Zusammenhang von Multipler Sklerose und dem BDNF beschäftigten oder nicht-menschliche Versuchsobjekte untersuchten. Auch Reviews wurden exkludiert. Da die Krankheit MS in ihrer Ganzheit erfasst werden sollte, wurden alle MS-Patientinnen und -Patienten unabhängig von Manifestation der Multiplen Sklerose, Alter, Geschlecht oder Ethnologie in diese Arbeit eingeschlossen. Auch bezüglich der aeroben Trainingsform wurden keine Bedingungen gestellt. Einziges Einschlusskriterium, in Bezug auf die Trainingsform, ist die aerobe Energiebereitstellung.

### 3.3 Auswahl der Studien

Drei der Studien wurden in Russisch oder Arabisch verfasst und konnten deshalb ausgeschlossen werden. Weitere 30 Studien konnten beiseitegelassen werden, da



sie mehr als zehn Jahre zurückliegen. Dieses Kriterium ist den Autorinnen besonders wichtig, da es sich beim Inhalt dieser Arbeit um ein Gebiet handelt, auf dem zurzeit viel geforscht wird und auch immer wieder Annahmen revidiert werden müssen. Ältere Studien weisen daher besonders die Gefahr auf, dass es sich um bereits widerlegte oder revidierte Inhalte handelt. Anschliessend wurde anhand der Titel «gescreent», welche Studien sich als geeignet herausstellen könnten, dabei blieben 13 Studien übrig. Von diesen wurden drei aufgrund animalischer Testobjekte ausgeschlossen. Bei wiederum dreien handelte es sich um ein Review und nicht um eine Studie, da sie jedoch verwandte Fragestellungen bearbeiteten, werden sie zu Vergleichszwecken in dieser Arbeit herbeigezogen. Eine weitere Studie musste ausgeschlossen werden, weil kein Volltext davon erhältlich war. Somit blieben sechs Studien, welche durch das Lesen des Resultate- und Diskussionsabschnittes genauer geprüft wurden. Hier wurde entschieden, dass zwei weitere Studien nicht dem Gesuchten entsprachen und somit ergab sich ein Total von vier Studien. Der Auswahlprozess kann in Abbildung 2 grafisch nachvollzogen werden. Die ausgewählten Studien, sichtbar in Tabelle 2, werden im zweiten Teil dieser Arbeit anhand des Arbeits-Instruments für ein Critical Appraisal (AICA) nach Ris und Preusse-Bleuler (2015) ausführlich analysiert, beurteilt und kritisch gewürdigt. Da es sich bei den Studien um randomisiert kontrollierte Studien, kurz RCTs, handelt, wird zusätzlich die PEDro-Skala als Analyseinstrument verwendet.

Abbildung 2 Auswahlprozess Studien

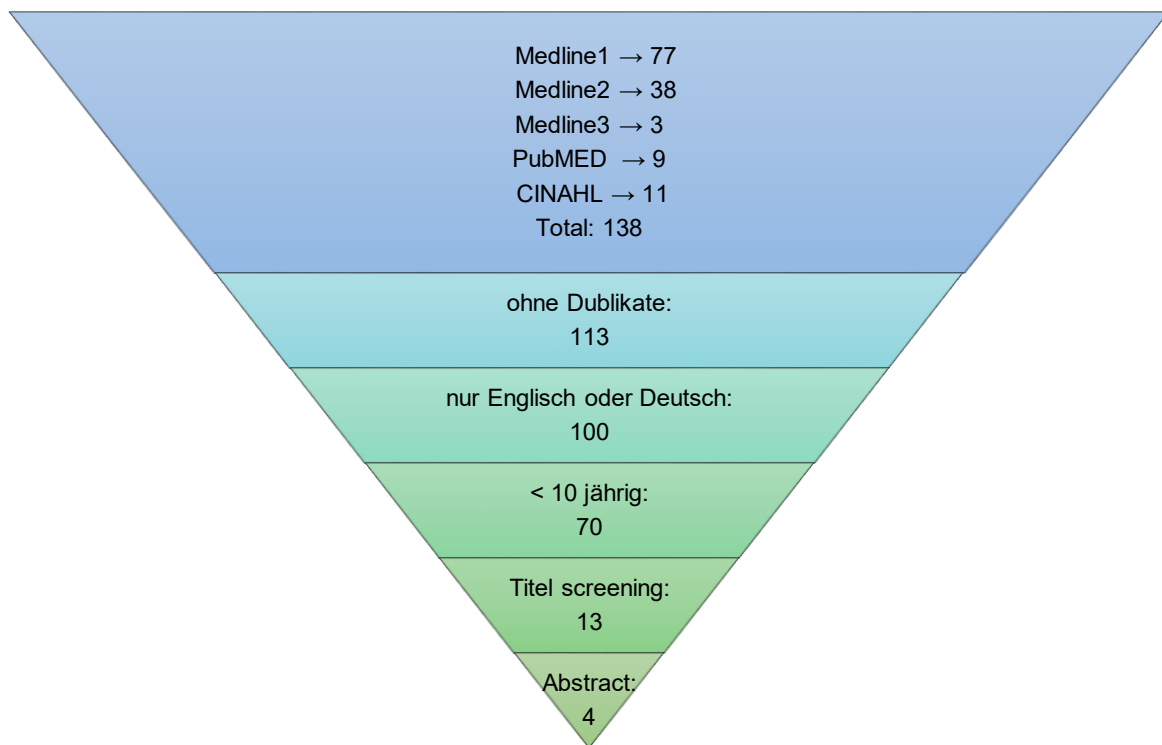


Tabelle 2: Zur kritischen Beurteilung ausgewählte Studien

Studie	Autoren	Jahr	Datenbank
Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic <i>versus</i> overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial	Bansi, Bloch, Gamper & Kesselring	2012	Medline
Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance Training	Wens et al.	2016	PubMed, Medline
Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis	Briken et al.	2016	PubMed, Medline
Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis	Ozkul et al.	2018	Medline

### 3.4 Analyseinstrument

Das Arbeits-Instrument für ein Critical Appraisal ist ein, den Autorinnen bereits bekanntes, Analyseinstrument, welches nach dem EMED-Prinzip (Einleitung, Methode, Ergebnis und Diskussion) aufgebaut ist. Die Autorinnen haben sich für dieses Instrument entschieden, da es mittels gezielter Leitfragen eine detaillierte Analyse erlaubt. Es eignet sich sowohl für qualitative als auch für quantitative Studien und setzt diesbezüglich keine Limitationen. AICA ist abhängig von der Meinung des Nutzers oder der Nutzerin und ist deshalb nicht vollkommen objektiv. Basierend auf der Delphi-Liste ermöglicht die PEDro-Skala anhand von elf Kriterien die interne und externe Validität von RCTs zu prüfen und ist hingegen zur AICA auf die physiotherapeutische Evidenz spezialisiert. An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass die PEDro-Skala in dieser Arbeit nicht dazu verwendet wurde, um die Validität der Studienschlüsse zu messen. Zudem gibt die PEDro-Skala keine Rückschlüsse darauf, ob die Studie ein Thema mit klinischer Relevanz untersucht.

## 4. Resultate

Im Folgenden werden die vier ausgewählten Studien inhaltlich zusammengefasst sowie kritisch gewürdigt. In den Studien wird zum Teil auf die Wirkung von physischem Training auf Zytokine oder deren Suppressoren eingegangen, nebst dessen Wirkung auf BDNF. Da diese Resultate wenig bis keine Relevanz für diese Arbeit haben, beschlossen die Autorinnen dieser Arbeit, nicht weiter darauf einzugehen und sich auf den BDNF zu konzentrieren.

Die Zusammenfassung der Studien wurde mittels PICO dargestellt und der Inhalt anhand der Analyseinstrumente PEDro-Skala und AICA (Ris & Preusse-Bleuler, 2015) kritisch gewürdigt. Nach AICA wird insbesondere auf die Gütekriterien einer quantitativen Studie (Objektivität, Reliabilität und Validität) eingegangen. Es handelt sich dabei um eine subjektiv gefärbte Einschätzung der Autorinnen. Die Auswertungen durch die Analyseinstrumente sind im Anhang dieser Arbeit nachzuvollziehen.

### 4.1 Bansi, Bloch, Gamper und Kesselring (2012): Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial

#### 4.1.1 Inhaltliche Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, die Immunantwort von Zytokinen und Neurotrophinen nach drei Wochen Ausdauertraining auf einem Fahrradergometer an Land und im Wasser zu evaluieren. Zusätzlich wurden physische Veränderungen wie Fatigue und kardiorespiratorische Werte untersucht.

#### *Population*

Bei der Stichprobe handelte es sich um MS-Patientinnen und -Patienten, die bereits einen Aufenthalt in der Klinik Valens hatten und einen EDSS\*-Score zwischen 1.0 und 6.5 aufwiesen. Probandinnen und Probanden, welche an Inkontinenz, persistierenden Infektionen, kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen litten oder eine immunsuppressive Therapie durchmachten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Total erwiesen sich 60 als geeignet, von denen jedoch 8 im Verlauf

der Studie ausgeschlossen werden mussten. Untersucht wurden somit 52 Personen. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig.

### *Intervention*

Die Interventionsgruppe umfasste 24 Teilnehmende, welche die folgende Behandlung im Wasser auf einem Aquatrainer durchführten. Die Intervention bestand aus 5 Trainingseinheiten auf dem Fahrradergometer pro Woche und die Trainingsdauer betrug bei jeder Gruppe 30 Minuten (inkl. 2 Minuten Warm-up und Cool-down). Die Wassertemperatur lag bei 28° Grad Celsius. Die Trainingsintensität wurde individuell mittels CPET (Cardiopulmonary exercise test)\* bestimmt. Die durch CPET und Blutentnahme ermittelten Daten wurden zu Beginn und am Ende der Studie erhoben, wobei die Blutproben jeweils vor dem CPET in Ruhe und am Ende während des Cool-downs entnommen wurden. Die Erhebung des Fatigue-Schweregrads wurde mittels FSMC\* vor dem CPET durchgeführt.

### *Controll*

Die Kontrollgruppe bestand in dieser Studie aus 28 Probandinnen und Probanden, sie erhielten die oben beschriebene Intervention an Land auf einem herkömmlichen Fahrradergometer.

### *Outcome*

Signifikante Ergebnisse bezüglich des BDNF-Levels erhielten die Forschenden ausschliesslich von der Wassergruppe. Der Kurzzeiteffekt, welcher sich auf die Unterschiede der Messungen direkt vor und nach dem CPET bezieht, verzeichnete signifikant höhere BDNF-Serumwerte am Ende der Studie als zu Beginn. Ein weiterer signifikanter Anstieg konnte hinsichtlich des BDNF-Ruhelevels im Langzeitvergleich, Studienende verglichen zu Studienbeginn, nachgewiesen werden. Die FSMC-Werte der Wassergruppe für «Motor function» verbesserten sich über die Dauer der Studie. Signifikant bessere Ergebnisse bei beiden Gruppen konnten im Bereich  $VO_{2max}$ , maximal erreichtem Widerstand (W) und maximaler Herzrate verzeichnet werden.

---

\*Siehe Glossar und Abkürzungsverzeichnis

Die Studie zeigt, dass Ausdauertraining im Wasser die BDNF-Expression aktivieren kann. Training im Wasser könne deshalb für Personen mit MS in der Rehabilitation sehr effektiv sein. Trotzdem seien weitere Untersuchungen in diese Richtung nötig.

#### 4.1.2 Kritische Würdigung

Forschungsziel und Hypothese der Studie werden klar erläutert und vor einen gut nachvollziehbaren theoretischen Hintergrund gestellt. Dennoch könnte die Problemdarstellung insgesamt detaillierter beschrieben werden, so dass dem Lesenden die Dringlichkeit des Forschungsbedarfs bewusst wird.

##### *Würdigung nach PEDro*

Auf der PEDro-Skala erreicht die Studie 7/10 Punkte. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass ein nicht erfülltes Kriterium das «Blinding» der Subjekte, der Therapeutinnen und Therapeuten sowie der Auswerterinnen und Auswertern beinhaltet. Sowohl ein «Blinding» der Subjekte als auch der Therapeutinnen und Therapeuten ist bei einem Studiendesign wie diesem nicht möglich. Obwohl diese zwei Punkte für die Studie als «nicht erfüllt» angesehen werden, sollten sie daher nicht als qualitätseinbüßend gelten.

##### *Objektivität*

Die Studie erscheint insgesamt nachvollziehbar. Die Kriterien der Objektivität werden erfüllt, da sich alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer während der Studie in der gleichen Forschungsumgebung befanden (Rehaklinik Valens) und während der Intervention von studienunabhängigen Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten überwacht wurden. Der Vorgang der Erhebung der Stichprobe und der verdeckt zufällig erstellten Gruppen, wird umfassend beschrieben.

##### *Reliabilität*

In der Studie werden wenige Angaben zur Reliabilität der Messinstrumente gemacht, wie beispielsweise zum CPET. Auch ist nicht klar, ob die Interventionen bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern zu den gleichen Tageszeitpunkten durchgeführt wurden oder ob diese variierten. Zudem wurde als zusätzliches Kriterium zur Erfüllung des  $VO_{2max}$  die Borg-Skala verwendet, was schwer nachvollziehbar ist, da es sich um ein gänzlich subjektives Wertungssystem handelt. Sehr genau hingegen

erscheint das Trainingsprotokoll und die Angaben zu den Zeitpunkten der Datenerhebung, welche kaum Interpretationsspielraum offenlassen.

### *Validität*

Die Stärke der Studie liegt darin, dass durch das experimentelle randomisiert kontrollierte Design die Gefahren der internen Validität minimiert werden. Ursachen für Datenverzerrungen, wie der Einfluss der Wassertemperatur auf die Herzrate, wurden mit entsprechenden Anpassungen berücksichtigt. Auf unterschiedliche Ausgangswerte der Analysedaten (Zytokin sIL-6R) wird in den Limitationen der Studie explizit hingewiesen. Als Störfaktor oder Bias könnte der Reha-Alltag der Probandinnen und Probanden genannt werden. Da sie während der Studie noch andere Therapien erhielten und nicht klar ist, ob diese bei allen gleich waren, könnte dies zu Verzerrungen der Daten geführt haben.

Durch die Power-Analyse, die von den Forschenden durchgeführt wurde, wird klar, dass es sich bei der Stichprobengrösse um eine Grösse mit mittlerem Effekt handelt ( $n=25$ ,  $\text{power}=80\%$ ). Auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse wirkt sich positiv aus, dass die Autorinnen und Autoren das Einschlusskriterium «EDSS-Score» breit gewählt hatten. So sind die Resultate der Studie auf kaum eingeschränkte bis Hilfsmittel-benötigende Patientinnen und Patienten anwendbar. Nachteilig wirkt sich hingegen aus, dass nicht klar ist, an welcher Form von MS die Teilnehmerinnen und Teilnehmer litten und dass alle eine schwere Form von Fatigue aufwiesen. Die Ergebnisse sind also nicht uneingeschränkt auf sämtliche Menschen mit MS anwendbar.

## 4.2 Briken et al. (2016): Effects of exercise on Irsin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis

### 4.2.1 Inhaltliche Zusammenfassung

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob Ausdauertraining Akut- und Langzeitveränderungen auf die Blutserumkonzentrationen von Irsin, BDNF und IL-6 bewirkt und ob diese Veränderungen mit den gemessenen physischen Outcomes in Verbindung gebracht werden können.

An dieser Stelle wird nochmals darauf hingewiesen, dass die Resultate für Irsin und IL-6 für diese Arbeit wenig bis keine Relevanz haben, weshalb sie weggelassen werden.

### *Population*

In die Studie einbezogen wurden Patientinnen und Patienten mit primär und sekundär progressiver MS und einem EDSS-Score von 4-5, also moderatem Behinderungsgrad. Als Ausschlusskriterien galten medizinische Kontraindikationen, schwere Entwicklungsstörungen, psychische oder andere neurologische Erkrankungen, Patientinnen und Patienten die eine immunmodulierende Therapie in den letzten sechs Monaten gestartet, innerhalb der letzten vier Wochen eine Steroidtherapie durchgeführt oder in den letzten 12 Monaten einen Schub erlitten hatten. Daraus resultierten 47 Probandinnen und Probanden, welche eingeschlossen und per Zufallsprinzip in vier Studienarme eingeteilt wurden. Fünf Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Interventionsgruppe mussten im Verlauf der Studie ausgeschlossen werden.

### *Intervention*

Das als Intervention geltende Trainingsprogramm wurde mittels eines Ausdauertests auf dem Fahrradergometer zu Beginn der Studie individuell den Teilnehmenden angepasst. Es bestand aus 2-3 Einheiten Training pro Woche über eine Zeitspanne von 9 Wochen, wobei die Intensität und Dauer schrittweise gesteigert wurde. Der Fahrradergometer-Test wurde am Ende der Studie als Vergleich nochmals durchgeführt. Insgesamt wurden den Probandinnen und Probanden der Interventionsgruppe 6 Blutproben entnommen, 3 zu Beginn der Studie und 3 am Ende.

Zusätzlich wurden klinische Outcomes für kognitive Einschränkungen, Fatigue und Motorik untersucht. Gemessen wurden diese zu Beginn und am Ende der Studie. Die Intervention war abhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Dabei wurde die Interventionsgruppe dreigeteilt in Fahrradergometer, Armergometer und Rudermaschine. Gruppenübergreifend war das Training analog aufgebaut.

### *Controll*

Die interventionslose Kontrollgruppe diente als Referenzwert bezüglich des Serumlevels im Ruhestatus und der Fahrradergometrie-Werte.

### *Outcome*

Signifikant höhere Ergebnisse erzielte die Studie hinsichtlich der BDNF-Serumkonzentration direkt nach der Intervention. Nach 30 Minuten wurde eine



signifikant tiefere Konzentration gemessen, sogar tiefer als das Ruhelevel. Zusätzlich konnte eine positive Korrelation zwischen höherem BDNF-Vorkommen im Blutserum und  $VO_{2max}$  sowie  $Watt_{max}$  (Trainingsintensität) nachgewiesen werden. Für die BDNF-Konzentration in Ruhe konnten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe keine signifikanten Ergebnisse eruiert werden.

Die Studie erwähnt abschliessend Nachweise früherer Studien, welche ebenfalls einen Anstieg der BDNF-Konzentration direkt nach Intervention bei Patientinnen und Patienten mit progressiver MS nachweisen konnten. Sie weist dabei darauf hin, vermehrt Forschung in diese Richtung zu betreiben.

#### 4.2.2 Kritische Würdigung

Die Autorinnen und Autoren der Studie formulieren ein klares Forschungsziel anhand der gut dargestellten Forschungslücke. Im theoretischen Hintergrund wird Bezug auf frühere Studien genommen, die bereits eine ähnliche Thematik untersucht haben. Dies verschafft der Leserin und dem Leser einen Überblick über das Gebiet.

##### *Würdigung nach PEDro*

Auf der PEDro-Skala erreicht die Studie 6/10 Punkte. Die Kriterien wurden insbesondere bei der Erhebung der Stichprobe und der Daten nicht erfüllt, da dieser Teil der Studie nicht ausführlich beschrieben wurde. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass ein nicht erfülltes Kriterium ebenfalls das «Blinding» der Subjekte, Therapeutinnen und Therapeuten sowie der Auswerterinnen und Auswerter beinhaltet. Sowohl ein «Blinding» der Subjekte als auch der Therapeutinnen und Therapeuten ist bei einem Studiendesign wie diesem nicht möglich. Ob die Auswerterinnen und Auswerter den Analysedaten gegenüber unvoreingenommen waren, wird nicht erwähnt und muss deshalb als «nicht erfüllt» angesehen werden.

##### *Objektivität*

Die Studie erscheint insgesamt wenig nachvollziehbar. Es wird nicht objektiviert in welchem Setting die Studie durchgeführt, wie die Stichprobe erhoben wurde und ob die Teilnehmerinnen und Teilnehmer während der Intervention durch studienunabhängige Personen überwacht wurden. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, weshalb die Autorinnen und Autoren der Studie drei Interventionsgruppen (Fahrradergometer, Armergometer und Rudermaschine)

erstellt hatten. In den Resultaten und der Diskussion wird nicht differenziert auf die drei Untergruppen eingegangen, sondern lediglich auf die Interventionsgruppe als Ganzes.

### *Reliabilität*

Ob die Messinstrumente auf ihre Reliabilität geprüft wurden, wird in keinem Abschnitt beschrieben. Zwar wird von einem «standardisierten Fahrradergometer-Leistungstest» gesprochen, was auf eine Durchführung des Tests nach genauen Vorgaben hinweisen würde. Es werden jedoch keine Referenzen genannt. Zudem könnte die Datenerhebung genauer beschrieben werden. So ist beispielsweise für den Lesenden nicht klar, was «direkt nach Leistungstest» bedeutet. Formulierungen wie «während des dreiminütigen Cool-downs» würden weniger Interpretationsspielraum offenlassen. Des Weiteren wurden die Interventionen zu wenig genau beschrieben. Am Armergometer ist es beispielsweise möglich, das Training im Sitz oder im Stand zu absolvieren, jedoch werden diesbezüglich keine Angaben gemacht.

### *Validität*

Die interne Validität der Studie wird gestützt durch das experimentelle, randomisiert kontrollierte Design. Jedoch gibt es einige Unklarheiten bezüglich der Stichprobenerhebung, welche mangelhaft beschrieben wurde. Daher können Bias nicht ausgeschlossen werden. Mögliche Datenverzerrungen entstehen zudem durch die drei unterschiedlichen Interventionsgruppen, welche bei der Datenauswertung nicht differenziert betrachtet wurden. Des Weiteren wird unvollständig beschrieben, ob alle Probandinnen und Probanden im gleichen Setting trainierten oder ob es dabei Unterschiede gab. Deshalb ist auch hier ein Performance Bias nicht auszuschliessen.

Für die Stichprobe wurde keine Power-Analyse zur Ermittlung der Effektgrösse durchgeführt. Aufgrund dessen kann nur bedingt von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse gesprochen werden. Die Autorinnen und Autoren der Studie kritisieren dabei selbst, dass die geringe Stichprobengrösse womöglich zu einer Verfälschung der Resultate führe. Die Stichprobe enthält nur Personen mit sekundär beziehungsweise primär progressiver MS und moderatem Behinderungsgrad. Daher lassen sich die Ergebnisse nicht auf Patientinnen und Patienten mit einer anderen

MS-Form oder schwererem beziehungsweise leichterem Behinderungsgrad übertragen.

Trotz einiger Makel enthält die Studie interessante Ansätze bezüglich der Wirkung von Ausdauertraining auf Biomarker, die einen möglichen positiven Effekt auf die Neurodegeneration im ZNS haben. Die Autorinnen und Autoren der Studie sind sich dieser Schwächen bewusst und empfehlen grössere Studien in diese Richtung durchzuführen.

### 4.3 Wens et al. (2016): Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training

#### 4.3.1 Inhaltliche Zusammenfassung

Nach Wissensstand der Studienautorinnen und -autoren, handelt es sich hierbei um die erste Studie, welche einen langfristigen Effekt von körperlichem Training auf BDNF untersuchte und nachweisen konnte. Grund war bereits bestehende Literatur, laut welcher MS-Patientinnen und -Patienten eine stark zunehmende BDNF-Konzentration nach einem Schub aufwiesen. Dabei war das Ruhe-Level jedoch niedriger im Vergleich zu den gesunden Individuen. Frühere Studien konnten dem aeroben Training bereits eine BDNF-steigernde Wirkung nachweisen.

#### *Population*

Die Stichprobe, welche über lokale Werbung und mittels bestehender Datenbanken angeworben wurde, umfasste 22 Teilnehmende. Die Zuteilung dieser verlief randomisiert mittels verschlossener Couverts. Die Gruppenzugehörigkeit während des Experiments war sowohl Forscherinnen und Forschern als auch Teilnehmenden bewusst. Miteinbezogen wurden nur schubförmig remittierende MS-Patienten (RRMS), welche volljährig waren, keine weitere chronische Erkrankung hatten, wöchentlich nicht mehr als drei Stunden körperliche Aktivität verrichteten, keinen Schub im letzten halben Jahr erlitten und keine Kontraindikationen aufwiesen. Alle Probandinnen und Probanden absolvierten die gesamten Interventionen, sodass es zu keinem Ausschluss führte.

### *Intervention*

Die Datenerhebung wurde einmal zu Beginn und einmal am Ende der 24 Wochen durchgeführt. Nebst einer Blutprobe zur Bestimmung der BDNF-Konzentration, wurde die Muskelkraft der Knieflexoren und -extensoren mittels isokinetischem Dynamometer\* gemessen, die Körperzusammensetzung durch die Dual-Röntgen-Absorptiometrie\* untersucht und die Trainingstoleranz durch eine  $VO_{2max}$  Bestimmung mittels Fahrradergometer errechnet.

Die Trainingsgruppe (EX) bestand aus 15 Teilnehmenden, diese absolvierten jeweils 5 Trainings in 14 Tagen. Begonnen wurde stets mit einem kardiovaskulären Part, gefolgt von einem sechsteiligen Krafttraining (leg press, leg curl, leg extension, vertical traction, arm curl und chest press). Die Intensität beider Anteile wurde im Laufe der Studie kontinuierlich gesteigert. Während des gesamten Trainings wurden die Teilnehmenden von Instruktor:innen überwacht und motiviert. Beendet wurde jede Session mit einem Stretching, in dieser Zeit wurde die subjektive Intensität mittels Borg-Skala erhoben, wobei ein Wert von 12-14/20 angestrebt wurde.

### *Controll*

Nebst der siebenköpfigen SED-Gruppe, welche über die Studiendauer keine Intervention erhielt, verfügte die Studie zusätzlich über eine ebenfalls interventionslose gesunde Kontrollgruppe von 48 Personen.

### *Outcome*

Zu Beginn war die BDNF-Konzentration aller Betroffenen um 21% tiefer als diejenige der gesunden Kontrollgruppe, was eine Signifikanz von  $p= 0.02$  bedeutet. Die Konzentration stieg bei der Trainingsgruppe und sank bei der SED-Gruppe. Dies führte zu einem signifikanten Unterschied von  $p= 0.04$ . Innerhalb der EX-Gruppe reichte dieser Anstieg nicht um statistische Signifikanz zu erreichen. Die Muskelkraft der EX-Gruppe konnte im Vergleich zur SED-Gruppe und zur gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere Werte verzeichnen. Die Trainingstoleranz des ersten Trainingssatzes konnte innerhalb der EX-Gruppe markant gesteigert werden ( $p= 0.006$ ). Die SED-Gruppe wies keine signifikanten Veränderungen auf.

---

\* Siehe Glossar

Schlussfolgernd lässt sich sagen, die zu Beginn niedrige BDNF-Konzentration der MS-Betroffenen konnte innert der 24 Trainingswochen im Vergleich zu der SED-Gruppe signifikant gesteigert werden.

#### 4.3.2 Kritische Würdigung

Der untersuchte Themenbereich stellt einen wichtigen Pfeiler der aktuellen Forschung zur Behandlung von MS-Betroffenen dar, was die Relevanz dieser Studie unterstreicht. Trotz mangelnder Formulierung einer Forschungsfrage ist das Ziel und die Hypothese der Studie verständlich aufgebaut sowie durch eine detaillierte Einführung in das bearbeitete Thema gestützt.

##### *Würdigung nach PEDro*

Auf der PEDro-Skala erreicht die Studie 7/10 Punkte. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass die nicht-erfüllten Kriterien das «Blinding» beinhalten. Ein «Blinding» der Subjekte sowie der Therapeutinnen und Therapeuten ist bei einer solchen Intervention nicht möglich, eines der Auswerterinnen und Auswertern hingegen schon.

##### *Objektivität*

Die Studie ist durch eine gesamthaft gute Beschreibung des Prozesses und der Vorgehensweise nachvollziehbar. Genauere Informationen zur Durchführung, wie beispielsweise ob die Trainings in der Gruppe oder einzeln absolviert wurden oder zu welcher Tageszeit, wären wünschenswert gewesen. Ebenso ist die Wahl der Analyseinstrumente nicht vollends verständlich erläutert.

##### *Reliabilität*

Die detaillierte Schilderung der Interventionsmethoden und Messverfahren begünstigt die Reproduzierbarkeit der Studie. Die zeitgleichen Messungen unterstützen die Studie in ihrer Reliabilität, jedoch wurden zu den Messinstrumenten diesbezüglich keine Angaben gemacht.

##### *Validität*

Die Stärke der Studie liegt im randomisierten, kontrollierten Design, durch welches die Gefahren der internen Validität, wie ein Selektionsbias, vermindert werden konnten. Der Prozess der Stichprobenerhebung und der Gruppenzuteilung wird genau erläutert und scheint die Möglichkeiten von Datenverzerrungen berücksichtigt

zu haben. Die der jeweiligen Gruppe zugehörigen Teilnehmerinnen und Teilnehmer erhielten alle die gleiche Intervention und das ganze Trainingsprogramm wurde sowohl von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als auch von Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten überwacht. Somit entstand keine ungleiche Behandlung der Probandinnen und Probanden innerhalb der Gruppe. Trotzdem fehlen gewisse Angaben, wie die Uhrzeit der Interventionsdurchführung oder die Dauer der Pausen zwischen den Settings. Hinsichtlich dessen ist nicht klar, ob dies bei allen identisch gehandhabt wurde. Deshalb ist ein Performance Bias nicht auszuschliessen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse sollte kritisch hinterfragt werden, da sich die Studie ausschliesslich mit RRMS-Patientinnen und -Patienten befasst und eine Stichprobe von nur 22 Personen aufweist. Deshalb lässt sich keine allgemeine Aussage machen, was ein Kritikpunkt für die externe Validität darstellt. Des Weiteren haben die Forscherinnen und Forscher über lokale Werbung einen Neuaufruf gestartet, dennoch bestand ein Grossteil der Stichprobe aus bereits bekannten Teilnehmerinnen und Teilnehmern von früheren Studien. Dies lässt die Frage offen, ob durch die Werbung zu wenig neue MS-Patientinnen und -Patienten rekrutiert werden konnten.

Abschliessend lässt sich sagen, dass die Studie eine interessante Lücke der MS-Forschung untersuchte, welcher aus Sicht der Autorinnen dieser Arbeit vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte.

#### 4.4 Ozkul et al. (2018): Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, supressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis

##### 4.4.1 Inhaltliche Zusammenfassung

Hauptziel dieser Studie war es, den Effekt eines achtwöchigen kombinierten Trainings, bestehend aus Pilates und Ausdauertraining, auf die Serumkonzentration von BDNF bei MS-Betroffenen zu untersuchen. Als Nebenziel wurde der Effekt dieses Trainings auf die physische Leistung (Balance, funktionelle Trainingskapazität und Fatigue) analysiert. Begründet wurde dies durch die Schlüsselrolle, welche

BDNF zugesprochen wird, bezüglich des neuronalen Überlebens, der neuronalen Regeneration und der Remyelinisierung.

### *Population*

In die Studie wurden nur schubförmig remittierende MS-Patientinnen und -Patienten (RRMS), welche zwischen 18- und 60-jährig waren, einen Wert < 5 auf der Expanded Disability Status Scale und keinen Schub in den letzten drei Monaten hatten oder Kontraindikationen aufwiesen, miteinbezogen. Diese Kriterien erfüllten 41 Probandinnen und Probanden, welche randomisiert auf die MS-EX (n=21) und MS-C (n=20) verteilt wurden. Über den Zeitraum der Studie mussten insgesamt fünf Teilnehmende ausgeschlossen werden, drei der Interventions- und zwei der Kontrollgruppe.

### *Intervention*

Die Sessionen der MS-EX starteten mit einem halbstündigen aeroben Training auf dem Laufband, wobei je 5 Minuten für Warm-up und Cool-down vorgesehen waren. In den ersten 4 Wochen wurde mit 60-70% der maximalen Herzrate trainiert, was in der zweiten Hälfte auf 70-80% gesteigert wurde. Es folgte eine stündige Pilateslektion, mit ebenfalls je 5 Minuten Warm-up und Cool-down. Es waren immer die gleichen Übungen, welche in den ersten 4 Wochen 10-fach wiederholt wurden und in den zweiten 20-fach. Dieses gesamte Training wurde dreimal wöchentlich unter physiotherapeutischer Supervision durchgeführt.

Die Balance wurde mittels Posturographie im Stand gemessen, die funktionelle Trainingskapazität anhand eines 6-Minuten-Gehtests und die Fatigue mit der türkischen Variante der Fatigue Severity Scale (FSS).

### *Controll*

Den MS-C wurden unterschiedliche Entspannungsübungen beigebracht, welche sie aufgefordert wurden, selbständig dreimal wöchentlich durchzuführen. Als zusätzlichen Referenzwert verwendeten sie eine gesunde Kontrollgruppe (HC, n=18) mit vergleichbaren Parametern.

### Outcome

Die MS-EX konnte bei den Schlussmessungen bezüglich der BDNF-Konzentration, der Balance, sowie auch der funktionellen Trainingskapazität überall signifikant höhere Werte verzeichnen, nicht aber die MS-C. Bei der Fatigue konnte der MS-EX eine signifikante Reduktion zugeschrieben werden, wogegen die MS-C sogar einen Anstieg verzeichnete.

Schlussfolgernd schreiben die Autorinnen und Autoren den Erfolg der Studie der gewählten Kombination zu. Sie empfehlen diese Art der Therapie bei ambulanten MS-Patientinnen und -Patienten. Mittels dieser Therapie erwarten sie eine gesteigerte Partizipation in Alltagsaktivitäten bei MS-Betroffenen.

### 4.4.2 Kritische Würdigung

Die Studie befasst sich mit einer aktuellen und wichtigen Frage der momentanen MS-Forschung, wobei ein klares Forschungsziel formuliert wird. Sie wird mittels unterschiedlichster Literatur empirisch verankert und ihre Relevanz erläutert. Durch ihre Aktualität stand ihr, verglichen zu den drei anderen untersuchten Studien, mehr Forschungsliteratur zum Thema BDNF und MS zur Verfügung.

### Würdigung nach PEDro

Auf der PEDro-Skala erreicht die Studie 7/10 Punkte. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass die nicht-erfüllten Kriterien das «Blinding» beinhalten. Ein «Blinding» der Subjekte sowie der Therapeutinnen und Therapeuten ist bei einer Intervention wie dieser nicht möglich, eines der Auswerterinnen und Auswertern hingegen schon.

### Objektivität

Die Objektivität der Studie scheint grundsätzlich erfüllt, da sie für den Lesenden insgesamt nachvollziehbar ist und durch detaillierte Beschreibungen, wie die der Messverfahren, gestützt wird. Dennoch ist nicht ersichtlich, zu welchem Tageszeitpunkt die Trainings jeweils stattfanden, ob dieser variierte und ob die Interventionen in Gruppen oder einzeln durchgeführt wurden. Zudem werden keine Angaben zur Pausendauer zwischen aerober Trainingssession und Pilateslektion gemacht. Das führt zu Unsicherheiten darüber, ob für alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer die gleichen Bedingungen galten. Genannte Kritikpunkte wirken sich



nicht nur negativ auf die ganzheitliche Objektivität der Studie aus, sondern können auch potentielle Störfaktoren oder Bias darstellen. Somit gefährden sie die interne Validität der untersuchten Studie.

### *Reliabilität*

Positiv auf die Reliabilität wirkt sich aus, dass die Messungen jeweils zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt wurden, jedoch werden auch in dieser Studie keine Angaben darüber gemacht, wie reliabel die gewählten Messinstrumente sind. Ebenfalls ist nicht ersichtlich, weshalb vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest der Fatigue-Schweregrad mittels modifizierter Borg-Skala gemessen wurde, obwohl die Fatigue ansonsten mittels FSS evaluiert wird. Daher ist nicht klar, weshalb zwei verschiedene Messinstrumente verwendet wurden. Von den Autorinnen dieser Arbeit wird vermutet, dass der Begriff «Fatigue» unterschiedlich verwendet wurde und es sich beim 6-Minuten-Gehtest um eine Ermittlung der Erschöpfung handelt.

### *Validität*

Die interne Validität wird gestützt durch das gewählte Design einer randomisierten, kontrollierten Studie. Dies schliesst mögliche Bias' bei der Gruppeneinteilung aus. Zudem erhielten alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer der MS-EX die gleiche Intervention. Ein Observer Bias lässt sich ausschliessen, da unabhängige Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten die Intervention überwachten. Unklar bleibt, wie die Stichprobe evaluiert wurde. Die Empfehlung der Studienautorinnen und -autoren dies auf die ambulante Therapie anzuwenden, ist kritisch zu hinterfragen, da sich die Studie nur mit RRMS-Patientinnen und -Patienten beschäftigte und Betroffene mit einem hohen EDSS-Score ausgeschlossen wurden. Um eine solche Aussage machen zu können, wären weitere Studien in diesem Bereich notwendig.

## 4.5 Darstellung der Studieneigenschaften in Anlehnung an PICO

Tabelle 3: Eigene Darstellung der relevanten Eigenschaften der vier untersuchten Studien

Studie und Autoren	Intervention	Population	Dauer	Outcome „BDNF“	Outcome „physisch“
<b>Bansi, J., Bloch, W., Gamper U. &amp; Kesselring J. (2012): <i>Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial</i></b>	<b>Wasserguppe (EWG):</b> 5 Trainingseinheiten à 30 Minuten Ausdauertraining auf Aquarider <b>Landgruppe (ELG):</b> 5 Trainingseinheiten pro Woche à 30 Minuten Ausdauertraining auf Fahrradergometer	Patientinnen und Patienten mit MS, die einen Reha-Aufenthalt in der Klinik Valens hatten und einen EDSS zwischen 1.0 und 6.5	3 Wo	<b>EWG:</b> Kurzzeiteffekte: bei Studienende signifikanter Unterschied ( $p = 0.002$ ) zwischen Ruhelevel und nach CPET <b>Langzeiteffekte</b> (zwischen Studienanfang- und ende): signifikanter Unterschied des Ruhelevels ( $p = 0.046$ ) und nach CPET ( $p = 0.010$ ) <b>ELG:</b> Keine signifikanten Ergebnisse	<b>EWG:</b> FSMC: signifikant bessere Werte ( $p = 0.041$ ) für «Motor function» verglichen zur ELG bei Studienende <b>Kardiorespiratorische Werte:</b> bei Studienende signifikante Effekte bezüglich $VO_2$ -Max ( $+1.7 \text{ ml} / (\text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1})$ ), Trainingswiderstand ( $+12.3 \text{ W}$ ) und maximaler Herzrate ( $+8.5 \text{ l} / \text{min}^{-1}$ ) <b>ELG:</b> <b>Kardiorespiratorische Werte:</b> bei Studienende signifikante Effekte bezüglich $VO_2$ -Max ( $+1.7 \text{ ml} / (\text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1})$ ), Trainingswiderstand ( $+14.0 \text{ Watt}$ ) und max. Herzrate ( $+3.0 \text{ l} / \text{min}^{-1}$ )
<b>Briken et al. (2016): <i>Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis</i></b>	<b>Interventionsgruppe</b> (Arm, Fahrrad, Rudern): 2-3 pro Woche Intervall-Ausdauertraining mit steigender Intensität und Dauer <b>Kontrollgruppe:</b> ø Intervention	Primär und sekundär progressive MS, moderater Behinderungsgrad (EDSS 4-6)	9 Wo	<b>IG &amp; KG:</b> Keine signifikanten Unterschiede für Ruhelevel zwischen IG und KG <b>IG:</b> Direkt nach Intervention signifikant gestiegene BDNF-Konzentration ( $p < 0.001$ , $d = 0.48$ ) <b>IG:</b> 30 Minuten nach Intervention ist Konzentration signifikant unter Ausgangswert gesunken ( $p < 0.05$ )	<b>IG:</b> Signifikante Korrelation zwischen BDNF-Konzentration und der Trainingsintensität (Watt-Max, $p < 0.01$ ) bzw. max. Lungenvolumen ( $VO_{2\text{max}}$ , $p < 0.02$ ) <b>IG:</b> Keine Verbindung zwischen BDNF-Expression und Fatigue bzw. Aufmerksamkeit nachweisbar
<b>Wens et al. (2016): <i>Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance Training</i></b>	<b>EX:</b> 5x/14Tage → Warm-up Kardio, 6-teiliges Krafttraining und Stretching <b>SED:</b> ø Intervention <b>HC:</b> gesund, ø Interv.	RRMS, volljährig, ø weitere chronische Diagnose oder Kontraindikation	24 Wo	<b>EX:</b> Anstieg um $13.9 \pm 8.8\%$ , ø statistisch signifikant <b>SED:</b> Reduktion um $10.5 \pm 4.1\%$ <b>Vergleich EX und SED:</b> Im Vergleich erreichte die EX eine Signifikanz von $p = 0.02$	<b>EX:</b> Muskelkraft: signifikant besser zu SED und HC <b>Trainingstoleranz:</b> innerhalb der EX um $20.4 \pm 5.5\%$ gesteigert <b>SED:</b> ø signifikanten Unterschiede
<b>Ozkul et al. (2018): <i>Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis</i></b>	<b>MS-EX:</b> 3x pro Woche 30min Laufband (je 5min Warm-up und Cool-down) und 60min Pilates (je 5min Warm-up und Cool-down) <b>MS-C:</b> 3x pro Woche sst. durchführen instruierter Entspannungsübungen	RRMS, 18-60 Jahre, EDSS < 5, ø Schub in den letzten 3 Monaten, ø Kontraindikationen	8 Wo	<b>MS-EX:</b> signifikanter Anstieg <b>MS-C:</b> ø signifikanter Unterschied	<b>MS-EX:</b> signifikante Verbesserung der Fatigue, funktionellen Trainingskapazität und Balance <b>MS-C:</b> ø signifikante Verbesserung der funktionellen Trainingskapazität und Balance, Verschlechterung der Fatigue

## 5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde anhand von vier Studien die Wirkung von aerobem Training auf die Ausschüttung von BDNF untersucht. Das folgende Kapitel beinhaltet eine vertiefte Diskussion der aus Sicht der Autorinnen relevanten Themen diesbezüglich. Zudem erfolgt die Beantwortung der Forschungsfrage «Kann aerobem Training bei MS-Patientinnen und Patienten eine BDNF-steigernde Wirkung zugesprochen werden und besteht darin ein Zusammenhang mit der körperlichen Leistungsfähigkeit?».

### 5.1 Studienvergleich

Die, in der Tabelle 3 ersichtlichen, Eigenschaften der vier Studien werden in diesem Kapitel nochmals aufgegriffen und einander gegenübergestellt.

#### 5.1.1 Ergebnisse

Bei allen vier Studien wurde die Wirkung einer aeroben Intervention auf die BDNF-Serumkonzentration untersucht. Zusätzlich prüfte jede Studie den Einfluss der Intervention auf physische Funktionen. Unterschieden haben sich die Studien hinsichtlich der untersuchten physischen Aspekte. Bansi et al. (2012) konzentrierten sich auf die Fatigue und kardiorespiratorische Werte, ähnlich wie Ozkul et al. (2018), welche den Einfluss der Intervention auf Fatigue, funktionelle Trainingskapazität und Balance untersuchten. Wens et al. (2016) fokussierten sich auf die Veränderung von Muskelkraft und Trainingstoleranz während Briken et al. (2016), zusätzlich zu Trainingsintensität und  $VO_{2max}$ , Fatigue und Aufmerksamkeit untersuchten.

#### *Effekt der Intervention auf BDNF*

Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass trotz Differenzen in den Interventionen und der Dauer, die Studien von Bansi et al. (2012) sowie Briken et al. (2016) bei ihren Experimentgruppen verglichen mit den Kontrollgruppen direkt nach jeweiliger Intervention höhere BDNF-Konzentrationen nachweisen konnten. Bei den Interventionsgruppen von Bansi et al. (2012), Wens et al. (2016) und Ozkul et al. (2018) konnten zu Studienende eine höhere BDNF-Serumkonzentrationen in Ruhe gemessen werden. Briken et al. (2016) nennen als Grund für ein Fehlen von signifikanten Ergebnissen diesbezüglich ihre kleine Stichprobe. Folglich scheint körperliches Training mit aerober Komponente, einen positiven Effekt auf BDNF zu

haben. Hierbei wird explizit nicht nur vom aeroben Training gesprochen, da Wens et al. (2016) und Ozkul et al. (2018) eine Kombination zwischen Ausdauer- und Krafttraining untersuchten. Allerdings ist zu bemerken, dass das Pilatetraining bei Ozkul et al. (2018) die im Theorieteil erwähnten Kriterien eines aeroben Trainings erfüllt. Die Autorinnen und Autoren sprechen jedoch ausdrücklich nicht von einem aeroben Training, weshalb hier auch nicht als solches darauf eingegangen wird.

Die Studienautorinnen und -autoren suchten für ihre Ergebnisse nach unterschiedlichen Erklärungsansätzen, wobei es zu Überschneidungen kam. Bansi et al. (2012) deuteten die interventionsbedingte BDNF-Steigerung als eine veränderte, schnellere Reaktivität des Immunsystems. Die erhöhte Ruhekonzentration der Wassergruppe wurde als eine, durchs Training erworbene, Anpassung des Immunsystems angeschaut. Diese Annahme vertreten auch Ozkul et al. (2018), was für eine genauere Erforschung dieser Aussage spricht. Zu Beginn ihrer Studie stellten Wens et al. (2016) eine signifikant tiefere BDNF-Konzentration der MS-Betroffenen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fest und deuten dies als einen Hinweis auf eine vermehrte BDNF-Absorption ins ZNS zu dessen Regeneration. Denselben Verdacht äussern Briken et al. (2016) bezüglich des tieferen BDNF-Levels 30 Minuten nach der Intervention. Hinsichtlich dessen verweisen Ozkul et al. (2018) auf eine Annahme von Castellano und White (2008), welche in den ersten vier Wochen des Experimentes einen Anstieg des BDNF-Levels dokumentierten, dieser kehrte in der zweiten Hälfte allerdings wieder auf den Ursprungswert zurück. Sie erklärten dies mit einer vermehrten Aufnahme aus der Peripherie ins ZNS zur Neurogenese. Diese Schwankungen sind Grund weshalb die Autorinnen dieser Arbeit Zwischenmessungen als essenziell erachten.

Einig sind sich alle Autorinnen und Autoren, dass BDNF eine wichtige Rolle für das geschädigte ZNS bei MS-Patientinnen und Patienten spielt. Sie unterscheiden sich jedoch darin, welche Wirkungsweisen dem BDNF bei MS-Läsionen zugesprochen werden und wie die Ergebnisse der Studien dementsprechend interpretiert werden können. Dies könnte nicht zuletzt an den Unsicherheiten bezüglich der Ätiologie von MS liegen.

### *Effekt der Intervention auf physische Faktoren*

In den oben erwähnten untersuchten physischen Aspekten, konnten bei den meisten Interventionsgruppen, gegenüber den Kontrollgruppen, positive Ergebnisse verzeichnet werden. Briken et al. (2016) unterschied sich von den anderen Studien, da er die physischen Outcomes direkt in Abhängigkeit mit der BDNF-Konzentration untersuchte. Für  $VO_{2max}$  und Trainingsintensität konnten dabei signifikante Korrelationen mit BDNF nachgewiesen werden, während für Fatigue und Aufmerksamkeit keine Verbindung zu BDNF festgestellt werden konnte. Ob die physischen Outcomes der anderen Studien ebenfalls mit der erhöhten BDNF-Konzentration korrelierten, war nicht Gegenstand ihrer Untersuchungen. Da jedoch davon ausgegangen wird, dass BDNF-Ausschüttung stark mit der neuronalen Aktivität zusammenhängt (Bathina & Das, 2015; Binder & Scharfman, 2008), könnten die verbesserten physischen Outcomes mit den erhöhten BDNF-Konzentrationen in Verbindung gebracht werden.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse der Studien sollte allerdings kritisch hinterfragt werden, da sich die Studien hinsichtlich der Dauer, Interventionen, Stichproben und Messverfahren stark unterscheiden.

#### **5.1.2 Dauer**

Die Studie von Bansi et al. (2012) war mit einer Dauer von drei Wochen die kürzeste, gefolgt von Ozkul et al. (2018) mit acht Wochen, Briken et al. (2016) mit neun und schlussendlich Wens et al. (2016) mit 24 Wochen. Letztere begründeten die Länge ihrer Studie mit dem Mangel an Langzeitstudien auf diesem Gebiet. Bansi et al. (2012) verglichen eine Intervention an Land mit einer Intervention unter Wasser, weshalb sie sich grundlegend von den anderen Studien unterscheiden. Es konnten jedoch über die Zeitdauer der Studie von nur drei Wochen keine signifikanten Effekte der Intervention auf die BDNF-Expression bei der Landgruppe festgestellt werden, bei der Wassergruppe hingegen schon. Daher lässt sich die Vermutung anstellen, dass Ausdauertraining unter Wasser, einen effektiveren Einfluss auf BDNF hat als eine Intervention am Land. Die aussichtsreichen Ergebnisse nach 24-wöchiger Intervention bei der Studie von Wens et al. (2016) sprechen für weitere Forschung in diese Richtung. Vor allem da es sich um eine Pilotstudie mit einer zu wenig repräsentativen Stichprobe handelt.

Studienübergreifend wäre es interessant kurze und lange Interventionsperioden in einen direkten Vergleich zu stellen, welcher wertvolle Informationen für die Therapieplanung von MS-Patientinnen und -Patienten liefern könnte. Zusätzliche Zwischenmessungen innerhalb einer Langzeitstudie auf diesem Gebiet wären zudem von Vorteil für das bessere Verständnis der Wirkung einer Intervention auf BDNF über längere Zeit.

### 5.1.3 Interventionen

Bansi et al. (2012) untersuchten den Unterschied zwischen aerobem Training im Wasser und am Land mittels zwei Gruppen. Jede Gruppe absolvierte fünfmal wöchentlich eine 30-minütige aerobe Trainingseinheit mittels Fahrradergometer oder Aquarider. Briken et al. (2016) verwendeten drei unterschiedliche Ausdauergeräte: Den Armergometer, Fahrradergometer und ein Rudergerät, wobei die Interventionsart nicht gewechselt wurde. Es handelte sich um ein Intervall-Ausdauertraining mit kontinuierlich steigender Dauer, welches zwei- bis dreimal wöchentlich durchgeführt wurde. Wens et al. (2016) kombinierten das Ausdauertraining auf dem Laufband oder Fahrradergometer mit einem sechsteiligen Krafttraining. Dadurch unterschieden sie sich von den vorangehenden Studien, welche sich fast ausschliesslich mit dem aeroben Training befassten. Ozkul et al. (2018) folgte diesem Beispiel und fügte zum halbstündigen aeroben Laufbandtraining eine Stunde Pilates hinzu. Die Wahl von Pilates als Ergänzung zum Ausdauertraining wird mit vorangehenden Studien begründet, welche bereits den positiven Effekt von Pilates auf Fatigue und Balance belegten, nicht aber auf die Posturale Stabilität. Die Autorinnen und Autoren dieser Studie nehmen an, dass ihr eigener Erfolg in Bezug auf die Posturale Stabilität der Kombination mit dem Lauftraining zu verdanken ist. Alle vier Studien steigerten über die Studiendauer die Intensität der jeweiligen Trainingsform kontinuierlich und den Probandinnen und Probanden angepasst. Bei Bansi et al. (2012) galt die individuelle Intensitätszunahme zudem als Untersuchungsaspekt des physischen Outcomes. Zudem hielten sich alle untersuchten Studien an die Definition von Ausdauertraining, welche im Theoriekapitel dieser Arbeit besprochen wurde. Die Grundlagen des Ausdauertrainings werden dort nach Hüter-Becker et al. (2004) folgendermassen zitiert: «ökonomische Bewegungskoordination, angepasste Rekrutierung der motorischen Einheiten der spezifisch beteiligten Muskulatur, adäquate Ventilation,

---

sowie Ver- und Entsorgungsleistung durch das Herz-Kreislauf-System, bedarfsgerechte Thermoregulation zur Wärmeabgabe, aerober Energiestoffwechsel mit ausgeglichener Bilanz zwischen Laktatproduktion und Laktatelimination» (S. 258). Diese Grundlagen werden durch die Forschenden mittels eines vorgängigen Ergometrietests oder 6-Minuten-Gehtests eruiert, um so für jeden Studienteilnehmenden die adäquate Trainingsintensität zu ermitteln. Einheitlich war zudem die kontinuierliche Interventionsdauer von mindestens 20 Minuten, welche für das Ausdauertraining charakteristisch ist (Gekle et al., 2015, S. 570). Obschon sich die Interventionen der Studien in diesen Punkten ähnlich sind, weisen sie grundlegende Unterschiede zueinander auf. Mit dem summativen Wissen aus den Studien haben die Autorinnen im kommenden Verlauf dieser Arbeit eine Empfehlung für die Forschung und die Therapie erstellt. Dies soll jedoch nicht als abschliessende Empfehlung bezüglich der am besten geeigneten Intervention für die Behandlung von MS-Patientinnen und -Patienten angeschaut werden, dafür weisen die Studienstrukturen zu grosse Differenzen auf.

## 5.2 Beantwortung der Fragestellung

Diese Arbeit wurde von der Fragestellung «Kann aerobem Training bei MS-Patientinnen und -Patienten eine BDNF-steigernde Wirkung zugesprochen werden und besteht darin ein Zusammenhang mit der körperlichen Leistungsfähigkeit?» geleitet. Das Ziel war mittels Studienanalyse die neurophysiologischen Auswirkungen von aerobem Training auf das ZNS zu untersuchen und zu prüfen, ob sich dies in einen Zusammenhang mit dem körperlichen Outcome bringen lässt.

Die Fragestellung setzt voraus, dass dem Neurotrophin BDNF axonprotektive und wachstumsfördernde Eigenschaften (Lee, 2008; Stadelmann et al., 2002) sowie Einfluss auf die Neurogenese und Differenzierung der Nervenzellen (Binder & Scharfman, 2008) zugesprochen werden kann. Zudem soll BDNF eine bedeutende Funktion bei der synaptischen Plastizität zukommen (Bathina & Das, 2015). Die Forschungsfragen, der in dieser Arbeit untersuchten Studien, wurden ebenfalls vor diesen Hintergrund gestellt. Sowohl Briken et al. (2016) als auch Wens et al. (2016) gehen gar von einem regenerierenden Potential im Sinne einer Remyelinisierung aus. Dies würde nicht nur eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes bedeuten, sondern auch eine potentielle Verbesserung des Zustandes. Da es sich lediglich um

gestützte Annahmen aus den bearbeiteten Studien handelt, bedarf es auch in diesem Bereich an weiterer Forschung, um eine Aussage von genereller Gültigkeit machen zu können. Da die Fragestellung aus zwei Teilen besteht, wird sie im Folgenden auch getrennt beantwortet.

In allen vier Studien, konnten bezüglich der jeweiligen Intervention signifikant höhere BDNF-Serumwerte gemessen werden. Da jedoch zwei der Studien eine Kombination von Ausdauer- und Krafttraining untersuchten, kann dieser Effekt nicht ausschliesslich aeroben Training zugeschrieben werden. Zudem konnten Bansi et al. (2012) nur bei der Wassergruppe eine erhöhte BDNF-Konzentration nach Intervention feststellen. Wie Wens et al. (2016) und Ozkul et al. (2018) auch beschrieben haben, liegt der Erfolg der Intervention auf die BDNF-Konzentration möglicherweise in einer Trainingskombination mit aerober Komponente. Unklar bleibt, wie lange der Effekt der jeweiligen Intervention anhält, da die Studien unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Konzentration in Ruhe erzielten und da keine Follow-Ups durchgeführt wurden. Weiterführende Forschung in diese Richtung wäre daher indiziert.

Ob ein Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der BDNF-Expression besteht, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Nebst Briken et al. (2016) untersuchte keine der Studien die Korrelation zwischen dem physischen Outcome und BDNF. Da dies für eine vollumfängliche Beurteilung nicht ausreicht, können nur gestützte Vermutungen formuliert werden, welche folgend präsentiert werden. Da sich sowohl gemessene körperliche Leistungsparameter wie  $VO_{2max}$  und  $Watt_{max}$  als auch die BDNF-Konzentration bei Studienende verbesserten, beziehungsweise steigerten, kann ein Zusammenhang diesbezüglich vermutet werden. Die Resultate von Briken et al. (2016) unterstützen diese Vermutung mittels einer positiven Korrelation zwischen BDNF und  $VO_{2max}$  sowie der Trainingsintensität ( $Watt_{max}$ ). Drei von vier Studien haben zudem Fatigue untersucht. Da jedoch hinsichtlich dessen nicht alle Studien signifikante Verbesserungen messen konnten, lässt sich über dieses Outcome nur schwer eine Aussage machen. Aus diesem Grund wird im Rahmen dieser Arbeit darauf verzichtet. Weitere Studien, die die Korrelation von



BDNF und körperlicher Leistungsfähigkeit untersuchen, wären erforderlich, um eine evidenzbasierte Aussage zu machen.

### 5.3 Theorie-Praxis Transfer

Um die Güte der folgenden Therapieempfehlungen zu prüfen und um diese weiterzuentwickeln, wären Studien mit einem, wie in der Forschungsempfehlung beschriebenen, Aufbau nötig.

#### 5.3.1 Empfehlung für die Therapie

Im Rahmen dieser Arbeit lässt sich keine abschliessende Empfehlung für die Therapie formulieren. Mit dem gesammelten Wissen aus den Studien, lässt sich jedoch sagen, dass isoliertem aeroben Training nicht zwingend ein positiver Effekt auf die BDNF-Konzentration und unterschiedliche physische Aspekte zuzuschreiben ist. Da die Resultate von Bansi et al. (2012) sowie Briken et al. (2016) keine eindeutig signifikante Langzeitwirkung der Intervention auf die BDNF-Konzentration in Ruhe verzeichnen konnten. Die beiden Studien von Wens et al. (2016) und Ozkul et al. (2018), welche eine kombinierte Therapie untersuchten, lieferten vielversprechende Resultate sowohl in Bezug auf die BDNF-Konzentration als auch auf das physische Outcome. Deshalb empfehlen die Autorinnen dieser Arbeit mit dem aktuellen Wissenstand eine kombinierte Therapie. Hier soll nochmals erwähnt werden, dass diese beiden Studien sich ausschliesslich mit RRMS-Patientinnen und -Patienten befasst haben, was eine evidenzbasierte Verallgemeinerung verhindert. Trotzdem empfehlen die Autorinnen in der Therapie von MS-Betroffenen sowohl die aerobe als auch die Kraftkomponente zu beachten. Bezüglich der Art des aeroben Trainings lässt sich nach Gegenüberstellung der Studien keine valide Aussage machen, da sich die Studien darin zu sehr unterscheiden. Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten in der Schweiz wird während ihrer Ausbildung nahegelegt, bei neurologischen Patientinnen und Patienten die Ziele auf höchstmöglicher Behandlungsebene, meist ist dies die Aktivitäts- und gelegentlich die Partizipationsebene, zu setzen. Dieses Prinzip wird auch «Top-Down» genannt. Es soll am besten helfen, eine hohe Alltagskompetenz herzustellen und somit eine selbstständige Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen (Pott, 2010). Auf die Studien rückblickend würde sich daher ein Lauftraining, wie es Ozkul et al.

(2018) durchführten, funktionell am besten eignen. Diesen Aspekt gilt es, aus Sicht der Autorinnen, nicht zu vernachlässigen und sollte daher weiter untersucht werden.

### 5.3.2 Empfehlung für die Forschung

Nach detaillierter Bearbeitung und Prüfung dieser Studien, befürworten die Autorinnen dieser Arbeit weitere Forschung in der neurophysiologisch begründeten physiotherapeutischen Behandlung von MS-Patientinnen und -Patienten. Anhand der erzielten Resultate werden weitere Studien empfohlen, welche sich aus einer Kombination der untersuchten Studien zusammensetzen. Die Autorinnen versuchten im Rahmen ihrer Arbeit, die für den Erfolg der Studien entscheidenden Parameter zu selektieren. Die daraus entstandene Empfehlung gestaltet sich folgendermassen:

Eine Studie über eine Dauer von mindestens 24 Wochen, wobei in regelmässigen Abständen Erhebungen der zu untersuchenden Parametern gemacht werden, um einen möglichen Verlauf der BDNF-Konzentration festhalten zu können. Die ausgearbeitete Intervention besteht aus einem zweimal wöchentlichen, mindestens 30-minütigen (inklusive je fünf Minuten Warm-up und Cool-down), aeroben Lauftraining. Falls dies nicht möglich ist, auf einem Fahrradergometer. Auf das aerobe Training folgt ein stündiges Krafttraining in Form von Pilates oder ähnlichem. Dies da Ozkul et al. (2018) den Erfolg ihrer Studie der Kombination des aeroben Trainings mit Pilates zuschreiben. Ergänzend findet einmal wöchentlich ein analog aufgebautes Aquatraining statt. Das Aquatraining wird in dieser Arbeit nur am Rande erwähnt und nicht genauer untersucht, jedoch scheinen die erzielten Resultate von Bansi et al. (2012) vielversprechend. Der positive Einfluss von Aquatraining auf die Lebensqualität von Personen mit MS, welcher Corvillo et al. (2017) in ihrer Studie nachweisen konnten, stützt diese Annahme, weshalb es in die Empfehlung der Autorinnen miteinfliesst. Interessant wäre ein Einbezug aller MS-Formen, wobei alle Probandinnen und Probanden dieselben Interventionen erhalten, aber untersucht wird, ob es allfällige Differenzen in der neurophysiologischen und physischen Reaktion gibt.

### 5.4 Limitationen

Die verfügbare Literatur zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit ist aktuell noch sehr begrenzt. Einerseits zeigt das einmal mehr die Notwendigkeit von vermehrter Forschung auf diesem Gebiet, andererseits limitierte dies die Autorinnen

in der Beschaffung evidenzbasierter Literatur für diese Arbeit. Aufgrund des Mangels an bestehenden Studien, konnten keine Studien mit exakt vergleichbaren Parametern gewählt werden, was die Validität dieser Arbeit negativ beeinflusst. Literatur zu finden, welche sich mit dem direkten Einfluss von BDNF auf das physische Outcome auseinandersetzt, war erschwert, da dieses Thema noch wenig erforscht scheint. Aufgrund dessen war eine abschliessende Beantwortung der Fragestellung nicht möglich. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass eine objektive Würdigung der Studien mittels PEDro kein vollumfängliches Bild vermittelt hätte. Somit entschieden sich die Autorinnen für eine ergänzende Analyse mittels AICA. Es muss dabei darauf hingewiesen werden, dass diese Analyse subjektiv beeinflusst ist. Die Autorinnen sind sich diesem Mangel an Objektivität bewusst, jedoch waren sie der Meinung, dass die Würdigung nur so ein Gesamtbild ergäbe. Die Übersetzung der Texte vom Englischen ins Deutsche konnte teilweise nur sinngemäss gemacht werden und stellte daher eine potentielle Fehlerquelle dar.

## 6. Schlussfolgerung

Das bearbeitete Thema ist Teil der aktuellen MS-Forschung, dies ist Mitgrund für die begrenzte Auswahl an bestehender Literatur. Trotz der nicht gänzlich zufriedenstellenden Beantwortung der Fragestellung, lieferten die untersuchten Studien sehr interessante und vielversprechende Resultate, welche vermehrt Beachtung verdienen. Hier möchten die Autorinnen nochmals ausdrücklich betonen, dass anhand der vorhandenen Literatur keine abschliessende Empfehlung für die Therapie gemacht werden kann. Dazu ist weitere Forschung in diesem Bereich unabdinglich und die Wirkung von BDNF sollte vollumfänglich geklärt werden. Die Autorinnen und Autoren der vier Studien sind sich zwar einig, dass BDNF eine wichtige Rolle für das geschädigte ZNS bei MS-Patientinnen und Patienten spielt, jedoch unterscheiden Sie sich darin, wie diese Rolle aussieht. Obwohl die vier Studien nicht ganzheitlich vergleichbar waren, liess sich dennoch eine Empfehlung für die Forschung formulieren.

Eine interessante weiterführende Frage wäre, falls dem aerobem Training ein BDNF-steigernder Effekt zugeschrieben werden kann, ob dieser das darauffolgende Krafttraining positiv beeinflusst und somit Grund für die physischen Erfolge in den Studien mit kombinierten Interventionen ist. Wenn dem so wäre, würde das eine neue Grundlage in der Behandlung von MS-Patientinnen und -Patienten und möglicherweise auch anderen neurologischen Patientinnen und Patienten darstellen. Somit könnte gezieltes aerobes Training vor dem jeweiligen Krafttraining als Katalysator genutzt werden, um den Effekt auf physische Komponenten und allenfalls auch auf den BDNF zu vergrössern.

Der Wunsch der Autorinnen ist es, mit dieser Arbeit der Leserin und dem Leser die neurophysiologischen Vorgänge während des Trainings und deren Bedeutung für die Therapie näher gebracht zu haben sowie weitere Forschung in diesem Bereich anzuregen oder gar zu einem späteren Zeitpunkt selbst mitzugestalten.

## Literaturverzeichnis

- Antwerpes, F. (2015). Ätiopathogenese. Zugriff am 12. Dezember 2019 auf <https://flexikon.doccheck.com/de/%C3%84tiopathogenese>
- Antwerpes, F. (2017). Ätiologie. Zugriff am 12. Dezember 2019 auf <https://flexikon.doccheck.com/de/%C3%84tiologie>
- Antwerpes, F. (2016). Lipid Raft. Zugriff am 12. Dezember 2019 auf [https://flexikon.doccheck.com/de/Lipid\\_Raft](https://flexikon.doccheck.com/de/Lipid_Raft)
- Antwerpes, F. & Clemens, W. (2019). Remission. Zugriff am 12. Dezember 2019 auf <https://flexikon.doccheck.com/de/Remission>
- Antwerpes, F. & Mathies, L. (2012). Expanded Disability Status Scale. Zugriff am 12. April 2020 auf [https://flexikon.doccheck.com/de/Expanded\\_Disability\\_Status\\_Scale](https://flexikon.doccheck.com/de/Expanded_Disability_Status_Scale)
- Bansi, J., Bloch, W., Gamper, U., & Kesselring, J. (2012). Training in MS: Influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(5), 613–621. <https://doi.org/10.1177/1352458512458605>
- Bathina, S. & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, 6, 1164–1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
- Binder, D. K. & Scharfman, H. E. (2008). Brain-derived Neurotrophic Factor. *National Institutes of Health*, 15.
- Briken, S., Rosenkranz, S. C., Keminer, O., Patra, S., Ketels, G., Heesen, C., Hellweg, R., Pless, O., Schulz, K.-H. & Gold, S. M. (2016). Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple

- sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 299, 53–58.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.08.007>
- Castellano, V. & White, L. J. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 269(1–2), 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.12.030>
- Corvillo, I., Varela, E., Armijo, F., Alvarez-Badillo, A., Armijo, O. & Maraver, F. (2017). Efficacy of aquatic therapy for multiple sclerosis: A systematic review. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 6.  
<https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04570-1>
- Dietrich, J. W., Freyer, T., Gräf, F. & Antwerpes F. (2019). Signaltransduktion. Zugriff am 12. Dezember 2019 auf  
<https://flexikon.doccheck.com/de/Signaltransduktion>
- Gekle, M., Wischmeyer, E., Gründer, S., Petersen, M. & Schwab, A. (2015). *Taschenlehrbuch Physiologie* (2., überarbeitete). Thieme.
- Gosselink, R., Haas, H.-J. & Reybrouck, T. (2005). *Angewandte Physiologie, Bd.2, Organsysteme verstehen und beeinflussen* (F. van den Berg, Hrsg.). Thieme, Stuttgart.
- Hohlfeld, R., Kerschensteiner, M., Stadelmann, C., Lassmann, H. & Wekerle, H. (2000). The neuroprotective effect of inflammation: Implications for the therapy of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 6.
- Horn, F. (2018). *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium* (7., korrigierte). Thieme.
- Hüter-Becker, A. & Dölken, M. (2010). *Physiotherapie in der Neurologie: Physiolehrbuch Praxis* (3., unveränderte). Thieme.

- Hüter-Becker, A., Dölken, M., Klein, D., Laube, W., Schomacher, J. & Voelker, B. (2004). *Biomechanik, Bewegungslehre, Leistungsphysiologie, Trainingslehre* (1., Aufl.). Thieme.
- Jesel, M. (2015). *Neurologie für Physiotherapeuten: Physiolehrbuch Krankheitslehre* (2. Aufl.). Thieme.
- Lamprecht, S. & Lamprecht, H. (2018). *Training in Neurorehabilitation: Medical Training Therapy, Sports and Exercises* (1. Aufl.). Thieme.
- Lee, D.-H. (2008). *Untersuchungen zur Rolle von Immunzell-BDNF während autoimmuner Entzündung im zentralen Nervensystem*. Dokorthesis. Zugriff am 17. April 2020 auf <https://docplayer.org/48265384-Untersuchungen-zur-rolle-von-immunzell-bdnf-waehrend-autoimmuner-entzuendung-im-zentralen-nervensystem.html>
- Mackay, C. P., Kuys, S. S. & Brauer, S. G. (2017). The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plasticity*, 2017, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/4716197>
- Ozkul, C., Guclu-Gunduz, A., Irkeç, C., Fidan, I., Aydin, Y., Ozkan, T. & Yazici, G. (2018). Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 316, 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.01.002>
- Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagl, S. (2014). *Physiologie* (7. vollständig überarbeitete und erweiterte). Thieme.
- Pott, C. (2010). Stolpersteine überwinden – außerhäusliche Gehfähigkeit erreichen. *neuroreha*, 2(01), 34–39. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248715>

- Pschyrembel Redaktion. (2016). Multiple Sklerose. Zugriff am 22. Oktober 2019 auf <https://www.pschyrembel.de/multiple%20Sklerose/K0EKN/doc/>
- Ris, I. & Preusse-Bleuler, B. (2015). *Arbeitsinstrument für ein Critical Appraisal (AICA) eines Forschungsartikels*. 22.
- Römer, G. & Antwerpes, F. (2013). Gliose. Zugriff am 12. Dezember 2019 auf <https://flexikon.doccheck.com/de/Gliose>
- Römer, G. & Offe, J. (2012). Wachstumsfaktor BDNF. Zugriff am 22. Oktober 2019 auf [https://flexikon.doccheck.com/de/Wachstumsfaktor\\_BDNF](https://flexikon.doccheck.com/de/Wachstumsfaktor_BDNF)
- Sangelaji, B., Nabavi, S. M., Estebarsari, F., Banshi, M. R., Rashidian, H., Jamshidi, E. & Dastoorpour, M. (2014). Effect of Combination Exercise Therapy on Walking Distance, Postural Balance, Fatigue and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: A Clinical Trial Study. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 16(6). Ohne Seitenangabe. <https://doi.org/10.5812/ircmj.17173>
- Sarchielli, P., Greco, L., Stipa, A., Floridi, A. & Gallai, V. (2002). Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 132(1–2), 180–188. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00319-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00319-3)
- Schmidt, R. M., Hoffmann, F., Faiss, J. H. & Köhler, W. (2015). *Multiple Sklerose* (6. Aufl.). Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Schulz, K.-H., Gold, S. M., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K.-M. & Heesen, C. (2004). Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 225(1–2), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.06.009>



- Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft. (o.D.). MS-Symptome. Zugriff am 21. Oktober 2019 auf <https://www.multiplesklerose.ch/de/ueber-ms/multiple-sklerose/symptome/>
- Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft. (o.D.). Wie viele Menschen mit MS leben in der Schweiz? Zugriff am 21. Oktober 2019 auf <https://www.multiplesklerose.ch/de/aktuelles/detail/wie-viele-menschen-mit-ms-leben-in-der-schweiz/>
- Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft. (o.D.). Über MS. Zugriff am 21. Oktober 2019 auf <https://www.multiplesklerose.ch/de/ueber-ms/>
- Stadelmann, C., Kerschensteiner, M., Misgeld, T., Brück, W., Hohlfeld, R. & Lassmann, H. (2002). BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: Neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain*, 125(1), 75–85. <https://doi.org/10.1093/brain/awf015>
- Steinlin Egli, R. & Kappos, L. (1998). *Physiotherapie bei Multipler Sklerose. Funktionelles, bewegungsanalytisches Behandlungskonzept*. Thieme, Stuttgart.
- Wens, I., Keytsman, C., Deckx, N., Cools, N., Dalgas, U. & Eijnde, B. O. (2016). Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: Effect of 24 weeks endurance and resistance training. *European Journal of Neurology*, 23(6), 1028–1035. <https://doi.org/10.1111/ene.12976>
- Weihe, W. (2018). *Multiple Sklerose: Eine Einführung* (6. Aufl.). Bad Zwesten: Carus.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Keywords .....	20
Tabelle 2: Zur kritischen Beurteilung ausgewählte Studien .....	22
Tabelle 3: Eigene Darstellung der relevanten Eigenschaften der vier untersuchten Studien .....	38

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanismen der Energiebereitstellung .....	8
Abbildung 2 Auswahlprozess Studien.....	22

## Abkürzungsverzeichnis

**ADP:** Adenosindiphosphat

**ATP:** Adenosintriphosphat

**BDNF:** Brain-derived neurotrophic factor

**CPE:** Carboxy peptidase E

**CPET:** Cardiopulmonary exercise test

**EDSS:** Expanded Disability Status Scale

**FSMC:** Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (Fatigue Skala für Motorik und Kognition)

**mRNA:** messenger RNA

**MS:** Multiple Sklerose

**NGF:** Nervegrowthfactor

**QoL:** Quality of Life

**RCT:** Randomized controlled trial

**TGN:** Trans-Golgi Netzwerk

**TrkB:** Tropomyosin rezeptor kinase B

**ZNS:** Zentrales Nervensystem

## Deklaration der Wortanzahl

Diese Arbeit umfasst unter Ausschluss der Tabellen, der Verzeichnisse, dem Dank, der Eigenständigkeitserklärung und der Anhänge 11'266 Wörter.

Das deutsche Abstract umfasst 197 Wörter, das englische 200 Wörter.

## Dank

Hiermit möchten wir uns bei unserem Umfeld für die Unterstützung während der Bearbeitung der Bachelorarbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt unserer Betreuungsperson Herrn Martin Huber für die angenehme Zusammenarbeit und die weiterbringenden Anregungen sowie unseren Lektoren für das Korrekturlesen unserer Arbeit.

## Eigenständigkeitserklärung

«Wir erklären hiermit, dass wir die vorliegende Arbeit selbständig, ohne Mithilfe Dritter und unter Benutzung der angegebenen Quellen verfasst haben.»

22.04.2020

## Anhang

### Glossar

**Ätiologie:** Beschäftigt sich mit Ursachen von Krankheiten und deren auslösenden Faktoren (Antwerpes, 2017).

**Ätiopathogenese:** Bezeichnet das wissenschaftliche Erklärungsmodell zu Ursache sowie Entstehung und Entwicklung von Krankheiten (Antwerpes, 2015).

**Cardiopulmonary exercise test (CPET):** Kardiopulmonaler Belastungstest

**Demyelinisierung:** Das Axon einer Nervenzelle ist von einer sogenannten Myelinscheide, Markscheide, umgeben. Sie dient zur Ernährung und zum Schutz des Axons, aber ermöglicht auch eine schnelle Reizweiterleitung. Der Vorgang, bei dem die Myelinscheide abgebaut wird, nennt sich Demyelinisierung.

Synonym: Entmarkung.

**Dual-Röntgen-Absorptiometrie:** Messverfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung nach Fettmasse, Knochenmasse und sonstiger Masse. Dies ermöglicht eine Berechnung der Skelettmuskelmasse.

**Entmarkung:** Siehe «Demyelinisierung».

**Expanded Disability Status Scale (EDSS):** Skalensystem zur systematischen Erfassung der Behinderung von Patienten, die an Multipler Sklerose leiden (Antwerpes und Mathies, 2012).

**Isokinetisches Dynamometer:** Das isokinetische Dynamometer stellt mithilfe elektronischer Datenverarbeitung dynamische Muskelkontraktionen als Daten/Zahlen dar (Online-Wörterbuch Wortbedeutung.info, 2020).

**Lipid-Rafts:** Genaue Funktion und Aufbau sind immer noch Bestandteil der Forschung. Grundsätzlich handelt es sich jedoch um Teile der Zellmembran, die sich durch spezielle Lipid- und Proteinzusammensetzungen auszeichnen.

Membranrezeptoren reichern sich beispielsweise in Lipid-Rafts an (Antwerpes, 2016).

**Oligodendrogliazellen:** Kennt man eher unter dem Synonym Oligodendrozyt. Oligodendrozyten gehören zu den Gliazellen und bilden die Myelinscheiden der Axone.

**Reaktive Gliose:** Meint eine abnormale Ansammlung von Gliazellen in Teilen des Zentralen Nervensystems (Römer & Antwerpes, 2013).

**Remissionsphase:** Bezeichnet die Abschwächung von Symptomen bei chronischen Krankheiten über eine gewisse Zeitspanne, ohne dass eine Heilung eintritt (Antwerpes & Clemens, 2019)

**Remyelinisierung:** Wiederaufbau der Myelinscheide

**Transduktionskaskade:** Benennt ein biologisches Signal, dass über mehrere Stationen verläuft, wobei der Träger des Signals wechselt. Das kann zum Beispiel innerhalb der Zelle von Kompartiment zu Kompartiment sein (Dietrich, Freier, Gräf & Antwerpes, 2019).

**Zytokine:** Wörtlich übersetzt bedeutet es «Substanzen, die Zellen bewegen», also beispielsweise anziehen können. Zytokine lassen sich in zwei Gruppen einteilen: entzündungsfördernde und entzündungshemmende Zytokine. Ein Beispiel für entzündungshemmende Zytokine sind die Beta-Inferone (Weihe, 2018, S. 160–161).

## PEDro-Skalen

Folgend werden die PEDro-Skalen der analysierten Studien in derselben Reihenfolge wie in Kapitel 4 dargestellt. Das erste Kriterium dient der Vollständigkeit der Delphi-Liste, wird jedoch nicht zur Kalkulierung des PEDro-Score genutzt.

PEDro scale		Bansi, J., Bloch, W., Gamper, U. and Kesselring, J. (2012): Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial
1. eligibility criteria were specified	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:	
2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:	
3. allocation was concealed	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:	
4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:	
5. there was blinding of all subjects	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:	Blinding bei 5. & 6. wäre nicht möglich
6. there was blinding of all therapists who administered the therapy	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:	
7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:	
8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:	
9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by "intention to treat"	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:	
10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:	
11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:	

**PEDro scale** Briken et al. (2016): Effects of exercise on Irsin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis

1. eligibility criteria were specified	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
3. allocation was concealed	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
5. there was blinding of all subjects	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: Blinding bei 5. & 6. wäre nicht möglich
6. there was blinding of all therapists who administered the therapy	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: (nicht erwähnt)
8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by "intention to treat"	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:

**PEDro scale** Wens et al. (2018): Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis

1. eligibility criteria were specified	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
3. allocation was concealed	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
5. there was blinding of all subjects	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
6. there was blinding of all therapists who administered the therapy	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by "intention to treat"	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:

**PEDro scale** Ozkul et al. (2018): Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis

1. eligibility criteria were specified	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
3. allocation was concealed	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
5. there was blinding of all subjects	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
6. there was blinding of all therapists who administered the therapy	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by "intention to treat"	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:

## AICA-Beurteilungsraster

Es folgt eine Darstellung der AICA-Beurteilungsraster nach Ris & Preusse-Bleuler (2015), die in Kapitel 4 zur Beurteilung und kritischen Würdigung der Studien verwendet wurde.

<b>Zusammenfassung der Studie:</b> Bansi, J., Bloch, W., Gamper, U., & Kesselring, J. (2012). Training in MS: Influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial.	
<b>Einleitung</b>	<p><b>Konzept/ Problem:</b> Der Einfluss von Training, speziell Aquatraining, in der Reha von MS-Patientinnen und Patienten auf die Zytokinantwort, Fatigue und kardiorespiratorischen Faktoren wird zwar als wichtig betrachtet, wurde aber bis jetzt noch zu wenig systemisch untersucht.</p> <p><b>Hintergrund:</b> Die Studie geht von inflammatorischen und neurodegenerativen Prozessen aus, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese von MS spielen. Die autoimmune Entzündung soll zu einer Dysregulation zwischen pro-inflammatorischen und anti-inflammatorischen (TH1/TH2) T-Helferzellen führen. Dies wird von zwei Studien gestützt, die eine Verbindung zwischen dem Anstieg an TH1 und dem Krankheitsverlauf und Krankheitseinschränkungsgrad aufzeigen. Die meisten Trainingsinterventionen bei Tieren und gesunden Menschen zeigen, dass ein höheres Fitnesslevel zu einer gesteigerten TH2-Zytokin-, BDNF- und NGF- Konzentration führt. Den gesteigerten Neurotrophinkonzentrationen wird wiederum eine Verbindung zur Neurogenese und Neuroplastizität nachgesagt.</p> <p>Dem Training mit Wasser wird zwar eine signifikante Bedeutung im temperaturbedingten Einfluss auf immunologische Funktionen zugesprochen, jedoch wurden bis jetzt wenige systematische Studien dazu durchgeführt.</p> <p><b>Ziel / Forschungsfrage:</b> Die Studie will die Immunantwort von Zytokinen und neurotrophischen Faktoren, Fatigue und kardiorespiratorischen Werten nach 3 Wochen Ausdauertraining durchgeführt auf einem Fahrradergometer und einem Fahrradergometer unter Wasser (Aquatrainier) ermitteln. Eine Forschungsfrage wird nicht formuliert.</p> <p><b>Hypothese:</b> Es wird eine abgeschwächte Immunantwort der Probanden sowohl als Langzeiteffekt (nach 3 Wochen) als auch als Soforteffekt (nach Intervention) erwartet. Dies für beide Trainingssettings geltend.</p>
<b>Methode</b>	<p><b>Design:</b> Es handelt sich um eine randomisiert kontrollierte Studie im experimentellen Gruppenvergleichsdesign.</p> <p><b>Stichprobe:</b> Bei der Population handelt es sich um MS-Patienten, die während eines Zeitraums von 9 Monaten einen Aufenthalt im Valens Rehabilitationszentrum in der Schweiz hatten. Von 170 Patienten erfüllten 105 das Hauptstudienkriterium vom EDSS-Score zwischen 1.0 und 6.5.</p> <p><b>Weitere Ausschlusskriterien:</b> Inkontinenz, persistierende Infektionen, kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen oder immunsuppressive Therapien.</p> <p>Total erwiesen sich 60 Patienten als geeignet, welche zufällig in eine Land- und Wasserguppe eingeteilt wurden. Davon mussten während der Studie 8 ausgeschlossen werden aufgrund immunsuppressiver Therapien und Unvermögen dem Tagesplan der Studienaktivitäten nachzukommen. So ergab sich in den Gruppen ein Total von Wasser 24 und Land 28.</p> <p><b>Beschreibung des Samples:</b> Keine signifikanten Unterschiede von Alter, Geschlecht, Grösse, Gewicht und EDSS-Score zwischen den beiden Gruppen.</p> <p><b>Datenerhebung:</b> Erhoben wurde die kardiopulmonale Ausdauer mittels CPET (während t1 und t2) und Ergospirometer (direkt und kontinuierlich während Intervention), Puls und Blutdruck alle zwei Minuten während Intervention, 10-Punkte Borg-</p>



	<p>Skala am Ende der Intervention und Blutproben anfangs und ende Intervention (an t1 und t2). Zudem wurde die Fatigue mittels FSMC-Skala evaluiert, dies immer vor dem CPET.</p> <p><b>Messverfahren &amp; Intervention:</b> Der CPET diente zur Überprüfung der kardiopulmonalen Ausdauer und wurde zu Beginn und am Ende der Studie durchgeführt (t1 und t2). Die venösen (antekubital) Blutproben wurden zu Beginn in Ruhe (3 Minuten auf dem Velo sitzend) und am Ende (3 Minuten pedalen im Leerlauf → cool down) des CPET (t1 und t2) entnommen.</p> <p><b>Intervention:</b> Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer oder dem Aquarider. Die Wassertemperatur betrug 28°. Die Trainingsdauer betrug 30 Minuten (inkl. 2 Minuten Warm- Up und Cool- Down). Pro Woche 5 Trainingseinheiten. Training bei 70% Pulsmax und 60% VO2max.</p> <p>Die Probanden wurden während der Intervention von studienunabhängigen Physiotherapeuten überwacht.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Primäre Outcomes: Änderungen in den Zytokinen und neurotrophen Faktoren zu Beginn (t1) und nach 3-wöchiger Intervention (t2) → analysiert mittels nonparametrischem Wilcoxon- Test für abhängige Stichproben. Gruppenunterschiede wurden zu Beginn für die demographischen Charakteristiken und EDSS mit dem t-Test verglichen, Geschlecht mit dem x<sup>2</sup>-Test. Gruppenunterschiede zu t1, t2 und absolute Unterschiede zwischen t1 und t2 wurden verglichen mit dem Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben. ANOVA wurde für eine Analyse zwischen Gruppen- und Zeiteffekten und die Beeinflussung zwischen Zeit und Gruppe ausgewählt.</p> <p>Als Signifikant werden Ergebnisse von <math>p &lt; 0.05</math> erachtet.</p> <p><b>Ethik:</b> Es wurde eine Genehmigung von der regionalen Ethikkommission eingeholt. Ethische Fragen wurden keine diskutiert.</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Zytokin- und Neurotrophinlevels:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Gruppenunterschiede zwischen t1 und t2.</li> <li>- Kurzezeiteffekte: Für die Wassergruppe signifikante Unterschiede für BDNF vor und nach CPET zum Zeitpunkt t2.</li> <li>- Langzeiteffekte: BDNF-Level in Ruhe zeigen sich signifikant erhöht nach 3 Wochen Intervention bei der Wassergruppe. Auch nach CPET zeigt sich das BDNF-Level bei der Wassergruppe höher zum Zeitpunkt t2 als zum Zeitpunkt t2.</li> </ul> <p><b>Fatigue-Scores (FSMC):</b></p> <p>Kein Zeiteffekt für FSMC. Ein signifikanter Gruppeneffekt konnte jedoch für den Gesamt- FSMC und den Unterpunkt «Motor function» gefunden werden. In der Wassergruppe lag der FSMC gesamthaft tiefer vor und nach CPET, als in der Landgruppe. FSMC Werte für «Motor function» lagen in der Wassergruppe zum Zeitpunkt t2 höher als bei der Landgruppe.</p> <p><b>Kardiorespiratorische Werte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Signifikante Effekte (Widerstandmax., VO2max.) im Bezug auf Zeit über die 3 Wochen Intervention in beiden Trainingsgruppen.</li> <li>- Auch HRmax. (Puls max.) zeigte signifikante Effekte im Bezug auf Zeit in beiden Gruppen (höher in der Wassergruppe).</li> <li>- Kardiorespiratorische Werte zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.</li> </ul>
<b>Diskussion</b>	<p><b>Diskussion &amp; Interpretation der Ergebnisse:</b></p> <p><b>Zytokin- &amp; Neurotrophinlevels:</b> Sowohl Langzeit- als auch Kurzezeiteffekte auf die Neurotrophinlevels zeigen die verminderte Immunantwort für Ausdauertraining unter Wasser an. Die Studie interpretierte die Kurzezeiteffekte als schnellere Immunreaktivität und die Langzeiteffekte als, durch Training erworbene, Anpassung des Immunsystems. Die höhere BDNF-Konzentration im Blutserum könnte einen Hinweis auf anti-inflammatorische Prozesse während Aquatraining sein. Dass bei der Landgruppe keine signifikanten Ergebnisse für BDNF gefunden wurden, korreliert mit anderen Studien.</p>

	<p><b>Fatigue:</b> Die zuvor schon unter schwerer Fatigue leidenden Patienten, erhielten durch das Training keine Verbesserung in ihrer Fatigue. Dies obwohl frühere Studien anzeigten, dass ein erhöhtes Fitnesslevel zu verbesserten Fatigue-Werten führen würde. Jedoch zeigten auch zwei weitere Studien keine signifikanten Ergebnisse für erhöhte Fitnesslevels und verbesserte Fatigue-Werte.</p> <p><b>Kardiorespiratorische Werte:</b> Die Studie lieferte mit den Ergebnissen einen weiteren Beweis dafür, dass Ausdauertraining die Trainingsperformance verbessert, obwohl die Patienten an schwerer Fatigue leiden. Die Ergebnisse waren zudem für die Wassergruppe etwas eindeutiger als für die Landgruppe, was für Training im Wasser spricht. Da frühere Studien eine Abhängigkeit der Herzrate (Puls) von der Wassertemperatur erwiesen haben, wurde für diese Studie die Herzrate entsprechen um 7 Schläge tiefer gesetzt, als gemessen wurde.</p> <p><b>Limitationen:</b> Die fixe Badhöhe von 130cm entsprach nicht der standardisierten Wasserhöhe, die bis zum Xiphoid reichen sollte. Die sIL-6R- Werte zeigten bei der Ausgangsmessung Unterschiede auf, dies galt auch für den FSMC, der ebenfalls bei der Ausgangsmessung Unterschiede in den Gruppen aufwies, die zugunsten der Wassergruppe fielen. Die im CPET gemessenen Pulse waren Spitzenwerte, die auf Subjektivität beruhten. Sprich die Probanden konnten mittels Borg-Skala ihr Maximum an Belastbarkeit bekanntgeben.</p> <p><b>Schlussfolgerung, Anwendung &amp; Verwertung in die Praxis:</b> Die Studie zeigt an das Training unter Wasser die BDNF-Regulation bei Patienten mit MS aktivieren kann, verglichen mit Training am Land. Training im Wasser kann also die Immunfunktion bei Patienten mit MS beeinflussen. Aquatraining (speziell Ausdauertraining) kann für Patienten mit MS während der Reha sehr effektiv sein durch das Veranlassen von starker anti-inflammatorischen Vermehrung. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind nötig.</p>
--	---

<p><b>Würdigung der Studie:</b> Bansji, J., Bloch, W., Gamper, U., &amp; Kesselring, J. (2012). Training in MS: Influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial.</p>	
<b>Einleitung</b>	<p>Ziel &amp; Hypothese werden klar und verständlich am Ende der Einleitung formuliert. Die untersuchten Variablen werden alle erklärt und vor den theoretischen Hintergrund gestellt. Das Problem wird meiner Meinung nach zu wenig und verwirrend erläutert → Einfluss von Wassertemperatur scheint eine Bedeutung zu haben, wird jedoch nicht als Variable genannt.</p>
<b>Methode</b>	<p><b>Design:</b> Das experimentelle Design eignet sich, um den Effekt einer Intervention zwischen zwei Gruppen zu vergleichen. Gefahren der internen Validität werden berücksichtigt → Performance Bias kann bsp. ausgeschlossen werden, da die Gruppen von unabhängigen Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten überwacht werden. Selektion Bias weitgehend berücksichtigt → Probanden müssen zwar bestimmte Kriterien erfüllen, werden aber zufällig in die Gruppen eingeteilt. Störfaktoren könnten jedoch durch das Setting «Rehabilitation» entstehen → alle Probanden haben neben der Studie noch andere Therapien, die ebenfalls unterschiedliche Einflüsse auf das körperliche Outcome der Patienten haben könnte.</p> <p><b>Stichprobe:</b> Die Stichprobenziehung ist für das Design angemessen. Die Stichprobengrösse ist nachvollziehbar. Die Vergleichsgruppen ähnlichen ebenfalls in Grösse und demographischen Faktoren, die schön in einer Tabelle dargestellt werden. Drop-Outs werden angegeben und begründet. Das Haupteinschlusskriterium EDSS-Score wird breit gehalten mit 1.0 – 6.5, die Ergebnisse lassen sich also diesbezüglich auf eine breitere Population MS-Patienten anwenden. Was nicht klar ist, ob die Form der MS eine Rolle spielt, gelten die Ergebnisse für alle MS Patienten? Auch sind alle Probanden von schwerer Fatigue betroffen, es kann also nicht allgemein gesagt werden, dass die Ergebnisse auch für MS Patienten zutreffen, die weniger stark von Fatigue betroffen sind.</p>

	<p><b>Datenerhebung:</b> Die Datenerhebung ist für die Fragestellung nachvollziehbar. Die Daten werden von allen Patienten, sofern möglich, gleich erhoben.</p> <p><b>Messverfahren &amp; Intervention:</b> Messverfahren scheinen insgesamt valide und zuverlässig zu sein. Ein kleiner Makel erscheint in der Subjektivität der BORG- Skala, die Einfluss auf die Spitzenmessungen von VO<sub>2</sub>-max. und Puls max. nimmt, welche unter anderem dann gemessen werden, wenn einen Wert auf der BORG von höher als 8.5 erreicht wird. Dies wird aber auch als mögliche Verzerrung genannt. Weitere Einflüsse werden ebenfalls erwähnt. Die Auswahl der Messinstrumente wird nicht begründet.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Die Verfahren der Datenanalyse werden klar beschrieben. Die statistischen Tests werden sinnvoll angewendet, beispielsweise mussten aufgrund der hohen Verteilung und Variabilität der Daten, die Tests entsprechend angepasst werden. Das Datenniveau stimmt mit dem von den Tests verlangten Datenniveau überein. Die Höhe des Signifikanzniveaus wird nicht begründet.</p> <p><b>Ethik:</b> Es werden keine ethischen Fragen diskutiert, die Studie wurde jedoch von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.</p>
<b>Ergebnisse</b>	Die Ergebnisse werden präzise dargestellt. Tabellen und Grafiken sind vollständig und ergänzen den Text sehr verständlich.
<b>Diskussion</b>	<p><b>Diskussion &amp; Interpretation der Ergebnisse:</b> Alle Resultate werden diskutiert und die Interpretation stimmt mit den Resultaten überein. Die Resultate werden mit eigenen Hypothesen und der Fragestellung (Ziel) verglichen und zudem auf andere Studien und Konzepte Bezug genommen. Nach alternativen Erklärungen wird eher nicht gesucht. Auch ist nicht unbedingt klar, wieso die Studie davon ausgeht, dass durch eine Veränderung der BDNF-Konzentration sich die Immunfunktion verändert bzw. ein anti-inflammatorische Vermehrung entsteht. Hat BDNF eine anti-inflammatorische Wirkung? Das hätte schon in der Einleitung klarer definiert werden müssen, um schlussendlich eine solche Schlussfolgerung zu ziehen.</p> <p><b>Schlussfolgerung, Anwendung &amp; Verwertung in die Praxis:</b> Die Studie erscheint sinnvoll, Schwächen werden in der Studie nachvollziehbar aufgezeigt unter «Limitationen». Die Ergebnisse implizieren einen vermehrten Einbezug von Wassertherapie in der Rehabilitation von MS-Patienten, welcher unter jeglichen Bedingungen möglich ist. Auch wirkt sich Ausdauertraining positiv auf Patientinnen und Patienten mit MS trotz Fatigue aus, was sich ebenfalls gut in die Praxis integrieren lässt. Es wäre sogar gut, die Studie in einem anderen Setting zu wiederholen, da die Probanden aus dem Reha-Alltag stammen, wo sie zusätzlich zur Studienintervention noch andere Therapien erhalten.</p>
<b>Güte/ Evidenzlage:</b>	<p><b>Objektivität:</b> Die Studie scheint die Kriterien der Objektivität zu erfüllen. Alle Probanden befanden sich in derselben Forschungsumgebung der Rehaklinik Valens und erhielten alle dasselbe Mass an Therapien. Die Interventionen wurden jeweils von unabhängigen Physiotherapeuten überwacht.</p> <p><b>Reliabilität:</b> Positiv auf die Reliabilität der Studie wirken sich folgende Faktoren aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Messungen fanden bei allen Probanden zu den gleichen Zeitpunkten während der Intervention statt</li> <li>- Die Erhebungsmethoden und Datenanalyse sind genau beschrieben und erscheinen nachvollziehbar.</li> </ul> <p>Negativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nicht ganz klar zu welchen Tageszeitpunkten die Interventionen durchgeführt wurden. Zum Beispiel bei allen Patienten am Nachmittag oder bei einigen am Morgen oder Nachmittag.</li> <li>-Es wird in der Studie nicht erwähnt, ob die Messinstrumente bezüglich ihrer Reliabilität geprüft wurden.</li> <li>-Auch die Verwendung der Borg-Skala zur zusätzlichen Evaluierung des max. Belastungszustandes, ist nicht reliabel</li> </ul>

**Interne Validität:** Die Studie versucht, die Gefahren der internen Validität zu berücksichtigen. Hierbei kommt ihr auch das randomisiert kontrollierte Design zu Gute. Ursachen für Datenverzerrungen, wie zum Beispiel die Wassertemperatur, wurden berücksichtigt. Auf unterschiedliche Ausgangswerte wird explizit hingewiesen und als Limitation notiert. Störfaktor könnte zudem sein, dass die Probanden in ihren anderen Therapiesettings unterschiedliche Interventionen erhalten, die zur Verzerrung der Werte führen.

**Externe Validität:** Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Personen mit MS ist mit Vorsicht zu genießen, da es sich um relativ kleine Stichprobengrößen handelt, nicht ganz klar ist, ob alle Probanden an derselben Art von MS leiden und alle Probanden an starker Fatigue leiden. Positiv wirkt sich die breite der ausgewählten EDSS-Scores aus, es werden also MS-Patienten unterschiedlichen Behinderungsgrades berücksichtigt.

**Zusammenfassung der Studie:** Briken, S., Rosenkranz, S. C., Keminer, O., Patra, S., Ketels, G., Heesen, C. & Gold, S. M. (2016). Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis.

<b>Einleitung</b>	<p><b>Konzept/ Problem:</b> Von dem Hintergrund ausgehend, dass neurodegenerative Prozesse eine wichtige Rolle in der Pathogenese von progressiver MS spielen, haben entzündungshemmende und immunmodulierende Behandlungen limitierende Effekte auf die Neurodegeneration während der progressiven Phase der Krankheit. Es müssten also neue therapeutische Ansätze gefunden werden.</p> <p><b>Theoretischer Bezugsrahmen:</b> Die Studie geht vom neuroprotektiven- und regenerierenden Potential von physischem Training (exercise) aus, das in zahlreichen tierischen Studien nachgewiesen wurde (genannt werden drei). Korrelierend sei dies mit den vorteilhaften klinischen Effekten, die Training bei MS-Patientinnen und -Patienten auf allgemeines Wohlbefinden, Gehen, Fatigue und Depression habe (6 Studien genannt). Es wird davon ausgegangen, dass Training (welche Art wird nicht genannt, jedoch folgt später mehrfach der Begriff Ausdauertraining), einen positiven Effekt auf die Hirnfunktion und Neuroplastizität bei MS-Patientinnen und -Patienten hat. Die biologischen Mechanismen mit dazugehörigen Biomarkern, die diese Aussage nachhaltig stützen würden, seien jedoch bis jetzt unbekannt.</p> <p>Die Autoren nennen für ihre Studie drei mögliche Kandidaten, die involviert sein könnten: BDNF, dem sie eine wichtige Rolle für synaptische Plastizität, neuronalen Überleben und Differenzierung zuschreiben sowie Irisin und Interleukin 6.</p> <p><b>Ziel und Forschungsfrage:</b> Ziel der Studie: Zu untersuchen, ob Ausdauertraining Akut- und Langzeit- Serumlevels von Irisin, BDNF und IL-6 bei Patientinnen und Patienten mit progressiver MS verändert und ob diese Levels mit beobachteten klinischen Outcomes in Verbindung gebracht werden können.</p> <p>Eine Forschungsfrage wird nicht explizit genannt, diese könnte aber gut mit dem genannten Ziel übereinstimmen, da dieses ähnlich wie eine Frage formuliert wurde.</p> <p><b>Hypothese:</b> Die Intervention bewirkt erhöhte Serumlevels von BDNF, IL-6 und Irisin, welche sich mit verbesserten klinischen Outcomes in Verbindung bringen lassen (Nicht explizit so erwähnt).</p>
<b>Methode</b>	<p><b>Studiendesign:</b> Es handelt sich um eine explanativ randomisiert kontrollierte Studie (RCT), also experimentelles Design mit Gruppenvergleich (Interventions- und Kontrollgruppe) im Prä- und Post-Design.</p> <p><b>Stichprobe:</b> In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit primärer oder sekundärer progressiven MS und moderatem Behinderungsgrad (EDSS 4-6).</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> medizinische Kontraindikationen (Kardiovaskulär oder schwere orthopädische Krankheiten), schwere Entwicklungsstörungen, psychische oder neurologische Krankheiten (von MS abgesehen), Patientinnen und Patienten, welche eine immunmodulierende Therapie in den letzten 6 Monaten gestartet haben, sich einer Steroidtherapie unterzogen haben innerhalb der letzten 4 Wochen oder in den letzten 12 Monaten einen Schub erlitten haben.</p>

	<p>Es werden im Methodenteil <u>keine</u> Angaben zur Grösse der Kontroll- und der Interventionsgruppe gemacht. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden zufällig in einen der vier Studienarme eingeteilt: Kontrollgruppe oder eine der drei Trainingsmodalitäten (Armergometer, Fahrradergometer oder Rudern).</p> <p><b>Datenerhebung:</b> Das Trainingsprogramm wurde individuell den Probanden angepasst, mittels eines Fahrradergometer-Tests. Das Trainingsprogramm bestand aus 2-3 Einheiten Ausdauertraining (Intervall) pro Woche über eine Zeitspanne von 9 Wochen. Der Fahrradergometer-Test wurde zu Beginn und am Ende der Trainingseinheit durchgeführt, um die Aeroben-Fitnessparameter zu ermitteln. Zudem wurden den Probanden Blutproben entnommen.</p> <p><b>Messverfahren &amp; Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insgesamt wurden pro Proband (der Interventionsgruppe) sechs Blutproben entnommen, drei zu Beginn (Ruhestatus, direkt nach und 30 Minuten nach Intervention) und drei nach 9 Wochen Intervention (Arm-, Fahrradergometer oder Rudern).</li> <li>• Für die Langzeitveränderungen wurde das Ruhestatus-Serumlevel vor und nach 9 Wochen, Kontrollgruppe verglichen mit Interventionsgruppe, ermittelt.</li> <li>• Zusätzlich wurden Ergometrie-Effekte (im Ruhestatus, direkt nach und 30 Minuten nach Intervention) vor und nach 9 Wochen, Kontroll- verglichen mit Interventionsgruppe, studiert.</li> <li>• Tests für Klinische Outcomes, getestet vor und nach 9 Wochen:</li> </ul> <p>-Neuropsychologische Tests (Tests für Kognitive Einschränkungen): Symbol Digit Modalities Test, Verbal Learning and Memory Test, Test Battery of Attention, Leistungsprüfsystem, Regensburg Verbal Fluency Test.</p> <p>-Fatigue: Modified Fatigue Impairment Scale, Inventory of Depressive Symptoms (self-reported version)</p> <p>-Motor function: 6MWT, VO2- max und Watt-max</p> <p><b>Datenanalyse:</b></p> <p><u>Reaktion von Irsin, BDNF und IL-6 auf sofortiges Training:</u> Davor, direkt danach und 30 Minuten nach Ergometer-Test mittels ANOVA, Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten mittels Bonferroni Korrektur. Effekt Sizes mit Cohen's d.</p> <p><u>Für Effekt von Langzeitausdauertraing → Ruhelevels von Irsin, BDNF und IL-6:</u> Vergleich Kontroll- und Interventionsgruppe (Vor und nach 9 Wochen) mit ANOVA. Effekt Sizes mit Thalheimer &amp; Cook's d.</p> <p><u>Reaktion von Irsin, BDNF und IL-6 nach sofortigem Training nach 9 Wochen Intervention:</u> Davor, direkt danach und 30 Minuten nach Ergometer -Test, (Kontroll- vs. Interventionsgruppe und die genannten Faktoren) mit ANOVA. Effect Sizes mit Thalheimer &amp; Cook's d.</p> <p><u>Verbindung von Veränderungen in den Serumlevels und den klinischen Outcomes:</u> mit Pearson- Korrelationskoeffizienten</p> <p><b>Ethik:</b> Keine Angaben diesbezüglich.</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Irsin, BDNF &amp; IL-6 nach Intervention:</b></p> <p>-Signifikante Ergebnisse beim BDNF- Level: direkt nach Intervention steigt BDNF-Level signifikant verglichen mit Ausgangswert <math>p &lt; 0.001</math>, <math>d = 48</math>, 30 Minuten nach Intervention sinkt das Level signifikant <math>p &lt; 0.00</math></p> <p>-Keine signifikanten Ergebnisse für Irsin und IL-6</p> <p>-Zusätzlich positive Signifikante Ergebnisse bei der Korrelation zwischen BDNF nach Intervention und VO2-Max (<math>r = 0.36</math>, <math>p = 0.02</math>) und Watt-Max (<math>r = 0.51</math>, <math>p &lt; 0.01</math>)</p> <p><b>Irsin, BDNF &amp; IL-6 Langzeitveränderungen (nach 9 Wochen):</b></p> <p>-Keine Veränderung im Ruhezustandslevel von BDNF, Irsin und IL-6 nach 9 Wochen (Vergleich KG und IVG)</p>

	-Signifikante Korrelation zwischen Langzeitveränderung des Ruhelevels von BDNF mit Aufmerksamkeit ( $r= 0.33$ ) und Fatigue ( $r=-0.38$ ), jedoch als nicht mehr signifikant anerkannt nach Anpassungen für diverse Veränderungen.
<b>Diskussion</b>	<p><b>Diskussion &amp; Interpretation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Das signifikante Ergebnis, dass die BDNF Konzentration direkt nach Intervention steigt, wurde bereits in früheren Studien mit RRMS gezeigt und in den meisten späteren Studien bestätigt.</li> <li>-Der signifikante Zusammenhang zwischen höherer Intensität und höherer BDNF-Konzentration im Blut würde bedeuten, dass eine höhere Trainingsintensität möglicherweise zu einer höheren Menge von zirkulierendem BDNF führen würde</li> <li>-Dass die BDNF-Konzentration nach 30 Minuten sogar unter den Ausgangswert sinkt, könnte ein schneller Transport ins ZNS begründen, was frühere Studien bereits angenommen haben (Castellano &amp; White, 2008).</li> <li>-In der Studie konnte zwar kein signifikanter Anstieg der Ruhekonzentration von BDNF nach 9 Wochen gemessen werden, dies könnte aber möglicherweise auf die kleine Stichprobe zurückzuführen sein. Denn eine Meta-Analyse von 13 Studien zeige, eben diesen Anstieg der Ruhekonzentration nach einer Trainingsperiode.</li> <li>-Dass keine relevanten Ergebnisse bei IL-6 gefunden werden konnten, hat möglicherweise damit zu tun, dass das Grundlevel von IL-6 bei den Probanden höher war als in anderen Studien, bei denen signifikante Ergebnisse erzielt werden konnten. Zusätzlich wurde in vergangenen Studien gezeigt, dass IL-6 mit Trainingsintensität zusammenhängt. So kann also nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine höhere Trainingsintensität vlt. signifikantere Ergebnisse hätten erzielt werden können.</li> <li>-In früheren Studien konnte die Verbesserung der aeroben Kapazität durch Training nachgewiesen werden. Durch die positive Korrelation zwischen VO2-Max und erhöhter BDNF-Konzentration, die in dieser Studie nachgewiesen wurde, stellte sich die Frage, ob es eine Verbindung zwischen dem oxygenalen-mitochondrialem Metabolismus und der Menge der BDNF-Expression gäbe. Beides möglicherweise Faktoren, die der Neurodegeneration entgegenwirken.</li> </ul> <p><b>Schlussfolgerungen, Anwendungen und Verwertung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-In zukünftigen Studien sollte das Training als wirksame Methode zur Veränderung von neurobiologisch aktiven Markern, die neurodegenerativen Prozessen entgegenwirken, untersucht werden.</li> <li>- Der Zusammenhang vom höheren BDNF-Level mit Aufmerksamkeit und Fatigue würde eine grössere Studie, die den Zusammenhang von klinischen Outcomes und Biomarkern untersucht, begründen.</li> <li>-In dieser Studie wurden nur drei Biomarker untersucht, in zukünftigen Studien sollten noch andere in Betracht gezogen werden, wie beispielsweise die mitochondriale Funktion.</li> </ul>

<b>Würdigung der Studie:</b> Briken, S., Rosenkranz, S. C., Keminer, O., Patra, S., Ketels, G., Heesen, C. & Gold, S. M. (2016). Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis.	
<b>Einleitung</b>	Die Forschungsfrage wird nicht explizit als Frage formuliert, aber durch die Zielsetzung wird klar, was untersucht wird. Eine Hypothese wird durch Annahme des Outcomes der Studie generiert. Auch das Design unterstreicht das Vorhandensein einer Hypothese (Hypothesengeleitete Studie). Das Thema wird anhand von früheren Studien zu ähnlichen Themen logisch dargestellt. Es ist klar, was durch die Studie bewirkt werden soll (Nennung des Problems).
<b>Methode</b>	<b>Design:</b> Da die Studie unter anderem einen Prä- und Postzustand, der durch eine Intervention zu Stande kommen soll und die Wirksamkeit dieser Intervention untersuchen will, eignet sich das Design der experimentellen randomisiert kontrollierten Studie (RCT).



	<p>Interne Validität: Es ist nicht klar ersichtlich, wie die Stichprobe erhoben wurde, so schliesst sich ein Selektion Bias nicht aus. Es wird nicht genannt, was gegen die Gefahren der Bias unternommen wurde.</p> <p><b>Stichprobe:</b> Die Stichprobe ist sehr klein gewählt → beeinflusst laut Autoren das Outcome. Es ist nicht ganz klar, wieso sie so klein gewählt wurde → Pilotstudie? Zudem ist auch nicht klar, wie sie erhoben wurde. Ein- und Ausschlusskriterien werden klar definiert. Drop-outs beeinflussen das Outcome der Studie nicht, sie werden klar genannt. Die Vergleichsgruppen sind von der Grösse her sehr unterschiedlich (Interventionsgruppe dreimal so gross), Altersdurchschnitt &amp; EDSS-Score sind sehr ähnlich.</p> <p><b>Datenerhebung:</b> Die Datenerhebung macht in Bezug auf das Forschungsziel Sinn. Die Zeiten, nach denen die Blutproben entnommen werden, werden nicht begründet. Wieso verschiedene Arten von Ausdauertraining benutzt wird, wird nicht begründet (nicht ganz klar, ob die Interventionsgruppe alle drei Trainingsmodalitäten machen müssen oder nur eine). Die Dauer des Programms (9 Wochen) wird ebenfalls nicht begründet. Die Daten werden von allen Teilnehmern gleich erhoben (ausser bei der Blutprobe ist nicht klar, von welcher Vene oder Arterie). Es ist unbekannt, wo die Interventionsgruppe trainiert hat und ob alle am gleichen Ort trainiert haben.</p> <p><b>Messverfahren &amp; Intervention:</b> Die Blutproben wurden alle in gleiche Tubes entnommen und unter gleichen Bedingungen gelagert. Es ist nachvollziehbar, wie die Plasmakonzentration der Biomarker im Blut gemessen wurde. Bei der Messung der klinischen Outcomes ist nicht klar, ob die Tests jeweils vom selben Untersucher durchgeführt wurde (Performance Bias). Es ist zudem nicht klar, wie VO2-Max und Watt-Max gemessen wurde. Es werden keine Verzerrungen oder Einflüsse auf die Intervention erwähnt. Da einige Probanden aber nur 2 mal pro Woche und andere 3 mal pro Woche trainiert haben, könnte das einen Einfluss haben. Die gewählten Messinstrumente werden nicht begründet.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Die Verfahren der Datenanalyse werden sehr klar beschrieben. Die Varianzanalyse (ANOVA) ist für das Datenniveau passend gewählt (Konzentration der Biomarker im Blut (abhängig, intervallskaliert) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (unabhängig, nominalskaliert). Die Höhe des Signifikanzniveaus wird nicht begründet. Die statistischen Angaben erlauben eine Beurteilung.</p> <p><b>Ethik:</b> Es werden keine ethischen Fragen diskutiert.</p>
<b>Ergebnisse</b>	Die Ergebnisse sind präzise. Tabellen und Grafiken ergänzen den Text, sind jedoch erst im Diskussionskapitel abgebildet, was es unübersichtlich macht. Sie enthalten Legenden, jedoch keinen Titel.
<b>Diskussion</b>	<p><b>Diskussion &amp; Interpretation:</b> Es werden alle Resultate diskutiert. Auf die klinischen Outcomes wird jedoch zu wenig eingegangen, wenn man bedenkt, dass sie doch Gegenstand des Forschungsziels waren. Die Resultate werden mit anderen Studien verglichen und es wird auch nach alternativen Erklärungen gesucht.</p> <p><b>Schlussfolgerung, Anwendung &amp; Verwertung:</b> Die Studie, ist im Anbetracht der Problemstellung sinnvoll, jedoch wird nicht klar, wie die Ergebnisse nun in die Praxis umgesetzt werden sollen. Da es sich womöglich lediglich um eine Pilotstudie handelt, scheint dies aber auch nicht der Anspruch gewesen zu sein. Es wäre gut möglich, die Studie in einem anderen klinischen Setting zu Wiederholen. Die Autoren nennen die Mängel der Studie nicht explizit, weisen aber darauf hin, dass die Stichprobengrösse, die Resultate wesentlich beeinflusst haben könnte.</p>
<p><b>Güte/ Evidenzlage:</b></p> <p><b>Objektivität:</b> Die Studie lässt sich in unterschiedlichen klinischen Settings durchführen, was sich positiv auf die Objektivität auswirkt. Allerdings wird einiges unbeschrieben gelassen, wie zum Beispiel die Erhebung der Stichprobe, was viel Interpretationsspielraum offenlässt. Auch die Variable «Direkt nach Intervention», ist sehr ungenau definiert (10, 30 Sekunden nach beenden der Intervention, 2 Minuten danach, 3 Minuten danach?).</p>	

**Reliabilität:** Die mangelnd detaillierte Beschreibung der Studie wirkt sich auch auf die Reliabilität aus. Es ist beispielsweise nicht nachvollziehbar, wieso die Probanden der Interventionsgruppe in drei unterschiedliche Ausdauerprogramme eingeteilt wurden oder wieso die gesamte Interventionsgruppe dreimal so gross ist, wie die Kontrollgruppe. Wieso die verwendeten Messinstrumente gewählt wurden und wie reliabel sie sind, wird nicht erwähnt.

**Interne Validität:** Lässt sich schwer beurteilen, da keine Angaben zur Stichprobenerhebung gemacht werden (Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden). Bei den Testmethoden für das klinische/physische Outcome wurde zudem nicht genannt, ob immer die gleiche Forschungsperson die Tests durchgeführt hat → Performance Bias. Allgemein werden keine Angaben zur Kontrolle von möglichen Datenverzerrungen gemacht. Hat beispielsweise das Essverhalten keinen Einfluss auf die Biomarker im Blut?

**Externe Validität:** die ungenaue Beschreibung der Erhebung der Stichprobe und die kleine Stichprobengrösse machen es schwierig, die Ergebnisse zu verallgemeinern, was die Autorinnen und Autoren aber auch nicht in Anspruch nehmen.

**Zusammenfassung der Studie:** Wens, I., Keytsman, C., Deckx, N., Cools, N., Dalgas, U. & Eijnde, B. O. (2016) Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training.

<b>Einleitung</b>	<p><b>Konzept/Problem:</b> Die Demyelinisierung und die dadurch verminderte Axonleitfähigkeit mit den Folgeerscheinungen bei Patienten mit Multipler Sklerose.</p> <p><b>Forschungsfrage:</b> Die Studie untersucht die Verbindung zwischen einem kombinierten 24 Wochen Ausdauer- und Krafttraining mit dem anhaltenden BDNF-Level im Blut. Mit dem starken Verdacht, dass dem BDNF eine neuroprotektive, remyelinisierende und regenerative Rolle zugeschrieben werden kann.</p> <p><b>Theoretischer Bezugsrahmen:</b> Bei MS-Betroffenen kann ein tieferes Level an BDNF festgestellt werden, dieses steigt jedoch nach einem Schub stark an, was die Theorie der neuroprotektiven Wirkung unterstützt. Unterschiedliche Studien untersuchten bereits den Effekt von gezieltem Training auf BDNF, wobei bereits mehrfach eine kurzzeitige Steigerung des BDNF-Levels nachgewiesen werden konnte.</p> <p><b>Argumente zum Forschungsbedarf:</b> Nach Wissensstand der Autorinnen und Autoren der Studie, ist dies die erste Studie, welche einen langfristigen Effekt untersuchte, sowie nachweisen konnte. Um jedoch die Plausibilität zu gewährleisten, sind noch weitere Studien mit einer grösseren Stichprobe von Nöten.</p>
<b>Methode</b>	<p><b>Design:</b> Es gibt drei unterschiedliche Gruppen. Die gesunde Kontrollgruppe und die von relapsing-remitting MS Betroffenen, welche nochmals in eine EX (Übungs-Interventions-) Gruppe und in eine SED (sedentary Kontroll-) Gruppe aufgeteilt wurde.</p> <p><b>Stichprobe:</b> Die Teilnehmer wurden über eine Datenbank basierend auf vorangehender Forschung, und über lokale Werbung angeworben. Die Interessenten wurden dann an einen Infoveranstaltung eingeladen. Die gesunde Kontrollgruppe umfasst 48 Teilnehmer, die EX-Gruppe 15 Teilnehmer und die SED-Gruppe 7. Diese Aufteilung verlief randomisiert mittels verschlossener Couverts in einem 2:1 ratio, sowohl die Forscher als auch die Teilnehmer, wussten welcher Gruppe sie angehörten. Alle Teilnehmer mussten über 18 Jahre alt sein. Ausgeschlossen wurden alle Personen mit einer weiteren chronischen Erkrankung oder bereits über 3 Stunden körperliche Aktivität pro Woche verrichten sowie Schwangere und die die bereits in einer anderen Studie teilnahmen. Bei den MS-Betroffenen wurde darauf geachtet, dass alle mit RRMS diagnostiziert sind, sie keine Kontraindikationen aufweisen und in den letzten 6 Monaten keine Exazerbation hatten.</p> <p><b>Datenerhebung:</b> Um eine Basis zu schaffen wurde am Anfang mittels Blutprobe bei allen Teilnehmenden das BDNF-Level gemessen. Bei den MS-Betroffenen wurde zusätzlich die Muskelkraft, die Trainingstoleranz sowie die Körperzusammensetzung erforscht. Alle Tests wurden am Ende der 24 Wochen frühestens 48 Stunden nach dem letzten Training nochmals durchgeführt.</p>



	<p><b>Messverfahren/Intervention:</b> Zur Messung wurden unterschiedliche Instrumente verwendet. Die Muskelkraft, der Knieflexoren und -extensoren wurde mittels eines isokinetischen Dynamometers, für die maximale isometrische Muskelkraft, gemessen. Das VO<sub>2</sub> wurde mit einem Veloergometer gemessen und daraus der durchschnittliche Trainingsbeginn berechnet. Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie, wurde verwendet zur Messung der Gesamtkörpermasse, sowie der fettfreien Körpermasse und der prozentualen Fettanteile.</p> <p>Die Intervention bestand in 5 Trainings pro 2 Wochen (in der ersten Woche 3, in der zweiten 2). Jedes Training wurde mit einem kardiovaskulären Part gestartet (Velo oder Laufband). Die Intensität und Dauer wurde von 1x 6min bis auf 3x 10min/Training gesteigert. Der zweite Teil bestand aus einem 6-teiligen Krafttraining (leg press, leg curl, leg extension, vertical traction, arm curl und chest press). Aufgrund der bilateralen Kraftunterschieden der unteren Extremität bei Personen mit MS, wurde das Beintraining unilateral durchgeführt. Auch das Krafttraining wurde im Verlauf der Zeit langsam von 1x 10 Reps auf 4x 15 Reps mit maximaler Belastung gesteigert. Zu Beginn dauerte eine Session 45min am Ende waren es 75min, während der gesamten Zeit wurden die Teilnehmenden von Instruktoren überwacht und motiviert. Jede Session endete mit einem Stretching, in dieser Zeit wurde die subjektive Intensität mittels Borg-Skala erhoben, dabei wurde ein Wert von 12-14/20 angestrebt.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Alle Daten wurden mit der SAS 9.2 Software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) analysiert. Die Normalverteilung anhand des Shapiro-Wilk-Tests kontrolliert. Die Werte von MS vs. Kontrollgruppe zu Beginn der Studie wurden mit einem ungepaartem t-Test evaluiert. Die Werte unter allen drei Gruppen durch einen einweg ANOVA analysiert. Um mögliche trainingsbedingte Veränderung innerhalb der MS-Gruppen zu evaluieren wurden ungepaarte und gepaarte t-Tests verwendet. Falls angemessen wurden die nichtparametrischen Mann-Whitney U und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Alle Daten werden dargestellt im Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung und werden bei <math>P &lt; 0.05</math> als statistisch signifikant erachtet.</p> <p><b>Ethik:</b> Die Studie wurde von einem ethischen Komitee abgesegnet und in Übereinstimmung mit der Helsinki Vereinbarung durchgeführt.</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Ergebnisse:</b> zu Beginn war die BDNF-Konzentration bei den betroffenen um 21% tiefer als bei der gesunden Kontrollgruppe. Nach den 24 Wochen stieg die BDNF-Konzentration bei der EX-Gruppe um <math>13.9 \pm 8.8\%</math> und bei der SED-Gruppe sank sie um <math>10.5\% \pm 4.1\%</math> was zu einem signifikanten Unterschied von <math>P = 0.04</math> führte. Vergleicht man die gesamte MS- mit der gesunden Kontrollgruppe lässt sich einen signifikanten Unterschied von <math>P = 0.02</math> feststellen. Auch die Muskelkraft weist zwischen der EX- und SED-Gruppe eine signifikante Verbesserung auf, sowie auch zwischen der EX- und der gesunden Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Startzeit (MRT) weist ebenfalls eine signifikante Verbesserung zwischen EX und SED auf. Die Trainingstoleranz weist in dem ersten Trainingssatz der EX-Gruppe eine signifikante Steigerung von <math>20.4\% \pm 5.5\%</math> (<math>P = 0.006</math>) gegenüber dem Ausgangswert. Die Veränderungen bei der SED-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert sind in all den erwähnten Punkten nicht signifikant. Die Körperzusammensetzungswerte der SED- und EX-Gruppe sind zu Beginn vergleichbar, was sich im Verlauf auch nicht ändert. Es lässt sich lediglich eine signifikante Verbesserung (<math>P = 0.03</math>) bei der fettfreien Körpermasse feststellen innerhalb der EX-Gruppe.</p>
<b>Diskussion</b>	<p><b>Diskussion und Interpretation:</b> Das niedrige BDNF-Level bei MS-Betroffenen könnten Grund für eine reduzierte Protektion des neuronalen Gewebes sein oder auf eine vermehrte Aufnahme des BDNF ins ZNS aufgrund des beschädigten Gewebes bedeuten. Auffallend ist, dass die BDNF-Konzentration nach einem Schub signifikant ansteigt, dies unterstreicht die Wichtigkeit von BDNF in der Erholungsphase. Somit erscheint es wichtig therapeutische Interventionen, welche auf eine gesteigerte BDNF-Konzentration abzielen, zu fördern und genauer zu untersuchen. Es gibt noch keine vergleichbaren</p>

	<p>Studien, welche ebenfalls Langzeit Training in eine Verbindung mit anhaltend gesteigerter BDNF-Konzentration bringen, da die vorangehenden Studien sich nur mit dem akuten Effekt befassen. Erwähnt wird noch, dass nur eine der teilnehmenden Personen glatiramer acetate nimmt, eine Medikation welcher kürzlich BDNF steigernde Wirkung zugesprochen wurde. Und somit die Validität dieser Studie nicht beeinträchtigt ist. Limitierende Faktoren sind die kleine Stichprobe, zu Beginn der Studie konnte bereits ein signifikanter Unterschied bezüglich der BDNF-Konzentration zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der gesamten MS-Gruppe, sowie der EX-Gruppe festgestellt werden, nicht aber zwischen der SED- und der gesunden Kontrollgruppe. Dies könnte auf die kleine Stichprobengrösse zurückzuführen sein. Ein möglicher Einfluss stellt auch die soziale Interaktion unter den MS-Betroffenen dar.</p> <p><b>Schlussfolgerung und Verwertung:</b> Die zu Beginn niedrige BDNF-Konzentration der MS-Betroffenen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnte innert der 24 Trainingswochen signifikant gesteigert werden im Vergleich zur non-exercise Kontrollgruppe (SED).</p>
--	---

<p><b>Würdigung der Studie:</b> Wens, I., Keytsman, C., Deckx, N., Cools, N., Dalgas, U. &amp; Eijnde, B. O. (2016) Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training.</p>	
<b>Einleitung</b>	<p><b>Relevanz:</b> Der Argumentationsaufbau ist logisch und nachvollziehbar aufgebaut. Die Forschung, welche dieser Studie zugrunde liegt, stellt einen aktuellen und wichtigen Pfeiler in der Behandlung von MS-Betroffenen dar.</p> <p><b>Forschungsfrage:</b> Die Forschungsfrage wird nicht explizit erwähnt, es wird lediglich von der geplanten Intervention und dem erwünschten Ziel gesprochen. Das Ziel und die Hypothese sind verständlich aufgebaut und werden durch eine detaillierte Einführung in das bearbeitete Thema gestützt.</p> <p><b>Empirische Verankerung:</b> In der Studie wird viel Bezug auf unterschiedliche Literatur genommen, welche das Thema und dessen Relevanz untermauern. Es ist logisch aufgebaut und klar zu folgen.</p>
<b>Methode</b>	<p><b>Design:</b> Es handelt sich um eine randomisierte Kontroll-Studie, was für diese Art von Informationsbeschaffung logisch und sinnvoll erscheint. Alle Schritte sind nachvollziehbar, jedoch wird keine Begründung für die jeweilige Wahl gegeben. Nicht verständlich ist weshalb die Messungen nur zu Beginn und ganz am Ende durchgeführt wurden. Bei einer solch langen Zeitspanne wären Zwischenmessungen sehr interessant gewesen, um einen möglichen Verlauf sichtbar zu machen.</p> <p><b>Stichprobe:</b> Eine Verallgemeinerung der Resultate lässt sich aufgrund der Stichprobengrösse nicht machen. Von der Power Analyse wird erst in dem Diskussionsteil der Arbeit gesprochen. Da es die erste bekannte Studie ist, welche die Langzeitwirkungen untersucht, war keine vorgängige Power Analyse möglich. Eine abschliessende Power Analyse wurde jedoch durchgeführt und lieferte einen Wert von 0.99. Die Auswahl der Stichprobe ist nachvollziehbar und in einem Flussdiagramm dargestellt. Weshalb ein 2:1 Ratio gewählt wurde lässt sich jedoch nicht nachvollziehen. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden, bis auf die Entscheidung weshalb nur RRMS-Betroffene eingeschlossen wurden, verständlich aufgezählt. Die Aufteilung in die beiden Gruppen geschieht vollkommen randomisiert. Durch die Limitierung auf RRMS-Betroffene lässt sich keine Generalisierung auf die gesamte MS-Population machen.</p> <p><b>Messinstrumente:</b> Die Messinstrumente werden im Methodikteil detailliert beschrieben und sind sinnvoll gewählt. Wer genau diese Daten erhoben hat, ist jedoch unklar.</p> <p><b>Intervention:</b> Die Intervention wurde anhand bereits bestehender Literatur begründet. Inwiefern diese Intervention individualisiert werden musste für diese Studie wird jedoch nicht erwähnt.</p>

	<p><b>Analyseverfahren:</b> Die gewählten Analyseverfahren von gepaartem und ungepaartem t-Test, zum einweg ANOVA bis hin zu dem nichtparametrischen Mann-Whitney <i>U</i> und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, sind passend und verständlich gewählt. Das Signifikanzniveau wird für alle Daten gleich definiert und es werden alle anhand von Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung dargestellt.</p> <p><b>Ethik:</b> Da die Forschung von einem ethischen Komitee bewilligt und in Übereinstimmung mit der Helsinki-Vereinbarung durchgeführt wurde, lässt sich kein Problem diesseits erkennen.</p>
<b>Ergebnisse</b>	Die Ergebnisse werden alle detailliert und verständlich dargestellt. Tabellen wurden erstellt, um einen klaren Überblick der Resultate zu schaffen, diese helfen die Ergebnisse besser einzuordnen. Die Bezugnahme zu der Hypothese und der bereits vorhandenen Literatur ist nachvollziehbar könnte jedoch ausführlicher ausformuliert werden.
<b>Diskussion</b>	<p><b>Diskussion und Interpretation:</b> Es werden regelmässig Bezüge zu bereits vorhandener Literatur gemacht. Auch der Einfluss, welcher die Medikation haben könnte, wird im Diskussionsteil berücksichtigt. Die Auflistung der Limitationen ist nachvollziehbar und entsprechen den Bedenken der Leserin. Die Adherence und deren Einfluss, welche im Resultateteil angesprochen wurde, fand hier keine Berücksichtigung mehr.</p> <p><b>Schlussfolgerung und Verwertung:</b> Die Schlussfolgerung ist knapp aber treffend formuliert, könnte jedoch etwas ausführlicher gestaltet werden.</p>
<p><b>Güte/ Evidenzlage:</b></p> <p><b>Objektivität:</b> Die Studie scheint grossen Wert auf die Objektivität zu legen und diese auch in gut zu erfüllen. Man kann sich jedoch fragen, weshalb sie vorwiegend bereits bekannte Teilnehmer aus früheren Studien anfragten und nicht einen grossen neuen Aufruf starteten, um möglichst viele neue Personen zu erreichen. Das Trainingsprogramm wurde von Physiotherapeuten als auch Wissenschaftler supervisiert, was das Risiko einer Subjektivierung vermindert.</p> <p><b>Reliabilität:</b></p> <p><u>Positiv:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Messungen wurden bei allen gleichzeitig durchgeführt.</li> <li>- Detaillierte Beschreibung der Interventionsmethoden.</li> <li>- Die Messverfahren sind detailliert und nachvollziehbar beschrieben.</li> </ul> <p><u>Negativ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wird nicht erwähnt wie lange die Pausen zwischen den einzelnen Trainings waren und zu welchen Tageszeitpunkt sie durchgeführt wurden.</li> <li>- Es wird nicht erwähnt ob diese Trainings in der Gruppe oder einzeln durchgeführt wurden.</li> <li>- Die Wahl der Analyseinstrumente ist nicht vollends verständlich erläutert.</li> </ul> <p><b>Interne Validität:</b> Die Autoren der Studie haben sich sogar Gedanken gemacht, inwiefern der Menstruationszyklus die Blutentnahme beeinflussen könnte, jedoch wurde darauf keine Rücksicht genommen, da es sonst unmöglich gewesen wäre die Blutentnahme bei allen Probanden gleichzeitig zu machen. Es wurde auf die Interne Validität geachtet, trotz allem fehlen gelegentlich Angaben wie die Zeit der Durchführung und die Dauer der Pausen zwischen diesen, was zu einer Datenverzerrung führen könnte, falls diese nicht bei allen gleich gewählt ist.</p> <p><b>Externe Validität:</b> Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Personen mit MS ist mit Vorsicht zu geniessen, wie bei der Würdigung bereits erwähnt. Handelt es sich bei den Probanden um eine reine RRMS-Gruppe, somit lässt es sich nicht auf alle MS-Betroffenen generell übertragen.</p>	

<b>Zusammenfassung der Studie:</b> Ozkul, C., Guclu-Gunduz, A., Irkeç, C., Fidan, I., Aydin, Y., Ozkan, T. & Yazici, G. (2018). Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis.	
<b>Einleitung</b>	<p><b>Problembeschreibung und Bezugsrahmen:</b> Frühere Studien unterstreichen die Wichtigkeit von Suppressors of Cytokine Signaling (SOCS). Sie regulieren die pro-inflammatorischen Zytokine. Die Evidenzlage weist darauf hin, dass SOCS eine zentrale Rolle in Immunregulation spielen und möglicherweise ein neuer Ansatzpunkt für MS-Behandlung sein können. BDNF spielt eine entscheidende Rolle beim Verhindern der Neurodegeneration in MS, wegen seiner Funktion in neuronalen Überleben, neuronaler Regeneration und Remyelinsation (Linker et al., 2010; Van't Veer et al., 2009; Wujek et al., 2002). Den Einfluss, welcher Training bei MS-Patientinnen und -Patienten auf Entzündung und Neuroprotektion hat ist noch nicht vollständig verstanden.</p> <p><b>Forschungsfrage:</b> Hauptziel ist den Effekt eines 8-wöchigen kombinierten Trainings, bestehend aus Aerobic und Pilates, auf die Serumkonzentration von BDNF, SOCS1 und SOCS3 bei MS-Betroffenen zu untersuchen. Das Nebenziel ist es den Effekt dieses Trainings auf die physische Performanz (Balance, funktionelle Trainingskapazität und Fatigue) zu analysieren.</p> <p><b>Begründung für Forschungsbedarf:</b> BDNF spielt eine Schlüsselrolle im Verhindern von Neurodegeneration bei MS, wegen seiner Funktion bezüglich des neuronalen Überlebens, der neuronalen Regeneration und Remyelinisation. Es stellt sich die Frage inwiefern körperliches Training einen Einfluss auf BDNF hat. Dieser Effekt wurde bereits untersucht jedoch sind die Resultate noch nicht ausreichend und klar.</p>
<b>Methode</b>	<p><b>Design:</b> RCT wobei die Auswerter nicht wussten, welcher Gruppe die Patienten angehören.</p> <p><b>Stichprobe:</b> Von den 104 eingeladenen Patienten diagnostiziert mit RRMS wurden 41 in die Studie inkludiert. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 18-60J. und ein Wert &lt; 5 auf dem Expanded Disability Status Scale (EDSS). Ausgeschlossen wurden Patienten, welche in den letzten 3 Monaten einen Schub erlitten, Kontraindikationen bezüglich des Trainings hatten oder eine Krankheiten hatten, welche die immunologischen Parameter beeinflusst. Zusätzlich zu den MS-Betroffenen wurde eine Gruppe von 18 gesunden Individuen mit einem vergleichbaren Alter, Geschlecht und BMI in die Studie einbezogen. Die Teilnehmer wurden randomisiert mittels der «minimization method of covariate adaptive randomization» den beiden Gruppen zugeteilt (MS-C n:20 und MS-EX n:21). Die MS-EX erhielten ein 8-wöchiges kombiniertes Trainingsprogramm mit dreimal wöchentlicher physiotherapeutischer Supervision. MS-C wurden darum gebeten dreimal wöchentlich Entspannungsübungen zu Hause zu machen. Die gesunde Kontrollgruppe (HC) wurde als Referenzwert der Biomarker und zum Vergleich miteinbezogen.</p> <p><b>Datenerhebung:</b> Zu Beginn wurde von allen Teilnehmern das Alter, Geschlecht, Grösse, Gewicht, EDSS, Dauer der Krankheit und Anzahl Schübe notiert. Anschliessend nahm man allen eine Blutprobe ab. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde ihre physische Performanz dokumentiert, dies wurde von Physiotherapeuten durchgeführt, welche keine Kenntnisse bezüglich der Teilnehmer hatten. Alle Messungen wurden nach 8 Wochen noch einmal durchgeführt.</p> <p><b>Messverfahren /Intervention:</b></p> <p><u>Kombiniertes Training:</u> jede Session startete mit einem aeroben Training gefolgt nach einer 15minütigen Pause von Pilates.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aerob: max. Puls 220-Alter (MHR), dies wurde während des Trainings mittels Polar FT 100 überwacht. Das Ziel war in den ersten 4 Wochen mit 60-70% der MHR zu trainieren und die zweite Hälfte mit 70-80% MHR. Das aerobe Training bestand aus 5min Aufwärmen, 20min Laufen (auf dem Laufband – ein Teilnehmer verwendete den Veloergometer, wegen Unsicherheiten beim Gehen) und 5min Cool-down.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pilates: in den ersten 4 Wochen wurde jede Übung 10x wiederholt, in der zweiten Hälfte 20x. Zu Beginn jedes Trainings wurde zuerst ein 5-minütiges Warm-up in Rückenlage gemacht. Während dem Training wurde mit elastischen Bändern, welche über die Zeit am Zustand der Patienten angepasst wurden, und mit Bällen gearbeitet. Der Hauptteil dauerte 50min und wurde mit einem 5-minütigen entspannenden Cool-down beendet. Die Übungen waren jedes Mal die gleichen.</li> </ul> <p><u>Entspannungsübungen der Kontrollgruppe:</u> der MS-C wurden unterschiedliche Entspannungsübungen beigebracht, welche sie aufgefordert wurden, dreimal wöchentlich durchzuführen.</p> <p><u>Biomarkers:</u> alle Teilnehmer wurden aufgefordert in den letzten 12h vor der Blutentnahme kein Koffein, Alkohol, Essen oder nicht-routine-Medikamente einzunehmen, sowie auch keine Übungen zu machen. Die Blutentnahme erfolgte am Unterarm. Nach anschliessender Zentrifugation wurden die Serumkonzentration von SOCS1, SOCS3 und BDNF analysiert.</p> <p><u>Balance:</u> Wurde gemessen mittels Posturographie im Stand (30sek 2BST, 10sek 1BST) mit geöffneten Augen, beide Tests wurden dreifach wiederholt und der overall score notiert.</p> <p><u>Funktionelle Trainingskapazität:</u> Mittels 6MWT vor und nach dem Test wurden Blutdruck, Puls und Fatigue (modifizierter Borg-Skala) gemessen. Alle 2min wurden sie verbal motiviert. Die gesamt Distanz wurde notiert.</p> <p><u>Fatigue:</u> Mittels der türkischen Variante des Fatigue Severity Scale (FSS) gemessen. Dabei ging es um 9 Aussagen betreffend der letzten Woche, welche mit einem Wert von 1(überhaupt nicht einverstanden) bis 7(vollkommen einverstanden) bewertet werden konnten.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Für die statistische Analyse wurde die SPSS software Version 15 verwendet. Bei Nicht-Normalverteilung wurden die Messungen mittels Median und Inter-quartile-Range (IQR) dargestellt. Kategorische Variablen wurden als Frequenzen und Prozente angegeben. Chi-Square Test wurde verwendet, um die kategorischen Variablen der unterschiedlichen Gruppen zu vergleichen. Der Kruskal-Wallis Test wurde verwendet, um die Biomarkerwerte zwischen den 3 Gruppen zu vergleichen. Die Vor- und Nach-Trainings-Messungen wurden anhand des Wilcoxon Tests verglichen. Das Signifikanzniveau wurde bei <math>p &lt; 0.05</math> gesetzt.</p> <p><b>Ethik:</b> Die Studie wurde von dem Clinical Research Ethikkomitee der Gazi Universität genehmigt.</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Generell:</b> In der MS-EX erlitt eine Person einen Schub am Ende der vierten Woche und für zwei war es aufgrund der Arbeit zu viel, alle drei wurden deshalb aus der Studie ausgeschlossen. Somit schlossen 18 das Training ab mit einer Durchschnittlichen Teilnahme von 85%. In der MS-C wurden zwei Personen ausgeschlossen, weil sie nicht zu den Endmessungen kommen konnten.</p> <p><b>Serumkonzentration:</b> zu Beginn war die Konzentration von SOCS1, SOCS3 und BDNF bei allen Gruppen gleich. Nach 8 Wochen konnte bei der MS-EX ein signifikanter Anstieg der BDNF-Konzentration festgestellt werden. Die anderen beiden Werte veränderten sich nicht signifikant. Bei MS-C konnte nur bei SOCS1 nach 8 Wochen ein signifikanter Anstieg festgestellt werden.</p> <p><b>Balance:</b> Nach 8 Wochen konnte bei der MS-EX Gruppe eine signifikante Verbesserung der Posturalen Stabilität unter allen Konditionen festgestellt werden, bei der MS-C konnte keine signifikante Veränderung beobachtet werden.</p> <p><b>Funktionelle Übungskapazität:</b> Die Distanz der MS-EX verbesserte sich innert 8 Wochen signifikant. Bei MS-C konnte erneut keine signifikante Veränderung beobachtet werden.</p> <p><b>Fatigue:</b> Nach 8 Wochen konnte eine signifikante Reduktion der Fatigue bei MS-EX verzeichnet werden, gegensätzlich zu einem Anstieg bei MS-C.</p>
	<b>Diskussion/Interpretation der Ergebnisse:</b>

<b>Diskussion</b>	<p><b>SOCS:</b> Die Startkonzentrationen der beiden SOCS war für die MS und die HC-Gruppe gleich, dies war in vorangehenden Studien nicht der Fall, angenommen wird, dass es mit dem Ort der Blutentnahme oder mit dem Mann/Frau-Verhältnis zusammenhängen könnte. Die Veränderungen der SOCS-Konzentrationen der MS-EX waren nicht signifikant.</p> <p><b>BDNF:</b> Bei BDNF konnte ein signifikanter Anstieg der Serumkonzentration bei MS-EX festgestellt werden, ähnliche Resultate lieferte bereits eine Studie von Wens et al. in den meisten anderen Studien wurde bisher nur das aerobe Training untersucht und nicht in Kombination. Bansi konnte eine signifikante Steigerung bei der aqua-Gruppe feststellen nicht aber bei der Land-Gruppe. Castellano und White konnten eine Steigerung des BDNF nach 4 Wochen feststellen, dieser Wert kehrte jedoch innert der zweiten vier Wochen wieder auf den Ursprungswert zurück. Ihr Verdacht war, dass das mehr gebildete BDNF in den zweiten vier Wochen vom ZNS absorbiert und gebraucht wurde für die Neurogenese. Eine Metaanalyse zeigt, dass die Sensitivität von BDNF zu akutem Training gesteigert war nach einem regulären Trainingsprogramm. Szuhany et al.'s Metaanalyse besagte, dass der Effekt von Training auf die BDNF-Ausschüttung bei Frauen tiefer war.</p> <p><b>Balance, Funktionelle Übungskapazität und Fatigue:</b> In allen dreien konnte eine Verbesserung nach 8 Wochen bei der MS-EX festgestellt werden, die MS-C war entweder gleichbleibend oder bei Fatigue sogar schlechter als zuvor. Ähnliche Beobachtungen konnten bereits durch vorangehende Studien gemacht werden (Sangelaji et al., Goltzari et al., Wens et al.) Eine kürzlich publizierte Metaanalyse suggeriert, dass es einen streng-moderaten Beweis für die vorteilhaften Effekte von Training auf Muskelkraft, Balance, Mobilität, aerobe Kapazität und Fatigue gibt. Ein aerobes Training von mindestens 30min auf moderater Intensität kombiniert mit Krafttraining wird zweimal die Woche empfohlen.</p> <p>In anderen Studien wurden Kraftgeräte genutzt zur Kräftigung der Rumpfmuskulatur, diese Studie entschied sich für Pilates als Krafttrainingsteil. Vorangehende Studien belegen bereits den positiven Effekt von Pilates auf die Fatigue und Balance, jedoch konnte bis jetzt keine Verbesserung in der Posturalen Stabilität festgestellt werden. Die Autoren dieser Studie glauben, dass der die Verbesserung der Posturalen Stabilität in dieser Studie dank der Kombination mit dem Lauftraining ist.</p> <p><b>Limitationen:</b> Personen mit einem hohen EDSS-Wert wurden ausgeschlossen, um die Sicherheit der Durchführung garantieren zu können. Trotz vieler weiblicher Teilnehmerinnen wurde bei der Blutentnahme keine Rücksicht auf den Menstruationszyklus genommen. Biomarkeranalyse wurde nicht wiederholt während und nach dem Training. Der Effekt von akutem Training wurde nicht untersucht.</p> <p><b>Schlussfolgerung und Transfer:</b> Die Autoren glauben, dass die zu verzeichnenden positiven Effekte aufgrund der gewählten Kombination und nicht der einzelnen Übungen ist. Das kombinierte Training aus Ausdauer und Pilates konnte einen Anstieg im BDNF-, nicht aber im SOCS1- und SOCS3-Level bewirken. Zusätzlich konnte eine Verbesserung der Balance, Funktionellen Übungskapazität sowie Fatigue verzeichnet werden, daraus wird erwartet, dass diese MS-Patientinnen und -Patienten eine gesteigerte Partizipation in ihren Alltagsaktivitäten haben werden. Folglich kann diese Art der kombinierten Therapie sicher bei ambulanten Patienten und Patientinnen angewendet werden.</p>
<b>Würdigung der Studie:</b>	<p>Ozkul, C., Guclu-Gunduz, A., Irkeç, C., Fidan, I., Aydin, Y., Ozkan, T. &amp; Yazici, G. (2018). Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis.</p>
<b>Einleitung</b>	<p>Die gestellte Forschungsfrage bildet eine wichtige Frage und entspricht dem neusten Stand der momentan Forschung in Bezug auf die Behandlung von MS-Patientinnen und -Patienten. Die Forschungsfrage wurde klar definiert und mit einem zusätzlichen Nebenziel ergänzt.</p>



	Anhand vieler unterschiedlicher bereits bestehender Studien werden die Wichtigkeit und der Bedarf dieser Studie erläutert und empirisch in der bereits bestehenden Literatur verankert. Die Schlussfolgerungen sind logisch und klar.
<b>Methode</b>	<p><b>Design:</b> Es handelt sich um eine randomisierte Kontroll-Studie, was für diese Art von Informationsbeschaffung logisch und sinnvoll erscheint. Alle Schritte sind nachvollziehbar, jedoch wird keine Begründung für die jeweilige Wahl gegeben.</p> <p><b>Stichprobe:</b> Es wurden nur RRMS-Patientinnen und -Patienten miteinbezogen, was somit keine generelle Aussage über MS-Betroffene ermöglicht. Woher diese Personen rekrutiert wurden wird jedoch nicht erwähnt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind mittels einem Flussdiagramm klar verständlich und nachvollziehbar dargestellt. Die Verteilung in die Gruppen war randomisiert, was durch einen Minimisations-Methode gewährleistet wurde. Die Anzahl der Teilnehmenden ist mit einem Total von 41 eher klein. Zusätzlich wurde eine Gruppe von 18 gesunden Personen hinzugezogen als Referenzwert.</p> <p><b>Datenerhebung:</b> Die Datenerhebung wird ausführlich beschrieben. Es handelt sich um unterschiedliche physiologische Messungen, sowie eine subjektive Befragung zur Erläuterung der Fatigue. Ein Kritikpunkt ist, dass die Daten nur einmal zu Beginn und einmal am Schluss erhoben wurden. Es wäre interessant gewesen einen Verlauf nachvollziehen zu können. Vor allem da es wie erwähnt Studien gibt, die einen Unterschied zwischen den ersten und den zweiten vier Wochen verzeichnen.</p> <p><b>Messverfahren/Intervention:</b> Die Messinstrumente sowie die Interventionen werden im Methodikteil ausführlich beschrieben und sinnvoll ausgewählt. Bei gewissen Messungen wird auch erwähnt, von wem diese durchgeführt werden, jedoch nicht bei allen.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Für die statistische Analyse wurde die SPSS software Version 15 verwendet. Bei Nicht-Normalverteilung wurden die Messungen mittels Median und Inter-quartile-Range (IQR) dargestellt, was sinnvoll ist. Kategoriale Variablen umfassen nur nominal- und ordinalskalierte Daten, wurden als Frequenzen und Prozente angegeben. Chi-Square Test wurde verwendet, um die kategoriale Variablen der unterschiedlichen Gruppen zu vergleichen. Der Kruskal-Wallis Test wurde verwendet, um die Biomarkerwerte zwischen den 3 Gruppen zu vergleichen. Die Vor- und Nach-Trainings-Messungen wurden anhand des Wilcoxon Tests verglichen. Die Höhe des Signifikanzniveau wird nicht begründet, wurde jedoch bei allen Daten gleich angesetzt.</p> <p><b>Ethik:</b> Die Studie wurde von dem Universität internen Ethikkomitee abgesegnet, es wird jedoch nicht erwähnt an welchen Richtlinien die Studie sich orientiert.</p>
<b>Ergebnisse</b>	Die Ergebnisse sind klar und nachvollziehbar erarbeitet, anhand von Tabellen und Diagrammen werden sie graphisch dargestellt. Sie werden aufgeteilt in die Unterkategorien. Interessant wäre noch eine gesamte Analyse in Bezug auf die erstellte Hypothese.
<b>Diskussion</b>	<p><b>Diskussion/Interpretation:</b> Die erzeugten Resultate werden reflektiert und in einen Zusammenhang gebracht. Dabei werden viele Bezüge zu bestehenden Studien gemacht und interessante Gedanken erwähnt.</p> <p><b>Schlussfolgerung und Verwertung:</b> Die Empfehlung dies ohne Komplikationen auf die ambulante Therapie von MS-Patientinnen und -Patienten zu übernehmen, ist etwas gewagt. Da sich die Studie nur mit RRMS beschäftigte. Um eine solche Aussage machen zu können wären weitere Studien in diesem Bereich notwendig. Da die Autoren den Erfolg der Studie der Kombination anrechnen, wäre es interessant weitere Studien mit einer vergleichbaren Kombination zu machen.</p>
<p><b>Güte/ Evidenzlage:</b></p> <p><b>Objektivität:</b> Die gesamte Studie scheint die Kriterien der Objektivität in grossen Zügen zu erfüllen jedoch gibt es gewisse ungeklärte Punkte. Alle Probanden bekamen dieselbe Intervention und wurden randomisiert den Gruppen zugeteilt. Ob unabhängige Personen diese Intervention überwachten und wie die Rekrutierung der Probanden erfolgte lässt sich jedoch nicht erkennen.</p>	

**Reliabilität:**Positiv:

- Die Messungen wurden bei allen Probanden zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt.
- Die Messverfahren sowie die Datenanalyse sind sehr detailliert beschrieben und erscheinen nachvollziehbar.

Negativ:

- Es ist nicht ersichtlich an welchen Tagen und zu welcher Tageszeit jeweils die Trainings stattfanden und ob dies bei allen gleich war.
- Es wird nicht erwähnt ob diese Trainings in der Gruppe oder einzeln durchgeführt wurden.
- In der Studie wird nicht erwähnt ob die Messinstrumente bezüglich der Reliabilität geprüft wurden.
- Die bei der funktionellen Trainingskapazität verwendete modifizierte Borg-Skala zur Ermittlung der Fatigue ist nicht reliabel, weshalb nicht die FSS verwendet wurde wie bei den anderen Messungen der Fatigue ist nicht ersichtlich.

**Interne Validität:** In der Studie wird auf die interne Validität geachtet. Anhand von möglichst vielen Angaben, wird versucht Datenverzerrungen zu vermeiden, wie bei der Blutentnahme (Essen, Alkohol, etc.). Trotzdem fehlen gelegentlich Angaben wie die Zeit der Durchführung und die Dauer der Pausen zwischen diesen, was zu einer Datenverzerrung führen könnte, falls diese nicht bei allen gleich gewählt ist.

**Externe Validität:** Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Personen mit MS ist mit Vorsicht zu geniessen, wie bei der Würdigung bereits erwähnt. Handelt es sich bei den Probanden um eine reine RRMS-Gruppe, somit lässt es sich nicht auf alle MS-Betroffenen generell übertragen. Zusätzlich wurden Betroffene mit einem hohen EDSS-Score ausgeschlossen, deshalb ist es wichtig dies für eine allfällige Therapie in Betracht zu ziehen.